

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

23

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1929

Par **Maurice Georges PANISSET**

Né le 29 Août 1906 à Maisons Alfort

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

FONCTION CHROMAGOGUE DU FOIE

AU MOYEN DU ROSE BENGALE

JURY { *Président* : M. RATHERY, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. ROBIN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
 { M. NICOLAS, Directeur, professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1929



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1929

N^o 23

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par **Maurice Georges PANISSET**

SUR LA

FONCTION CHROMAGOGUE DU FOIE AU MOYEN DU ROSE BENGAL

JURY { *Président* : M. RATHERY, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. ROBIN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
 { M. NICOLAS, Directeur, professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1929

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Écoles vétérinaires, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLEE

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.	BRESSOU
Physiologie, thérapeutique générale.	MAIGNON
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie . . .	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique ; jurisprudence	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure . . .	COQUOT
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	MOUSSU
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies. .	G. PETIT
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	{ DECHAMBRE & HENRY
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE



AGRÉGÉS

MM. LESBOUYRIES, VERGE

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER
LESBOUYRIES

MM. MONVOISIN
R. MOUSSU

J. VERGE

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions
émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni
approbation, ni improbation.

A M. le Professeur L. PANISSET

De l'École vétérinaire d'Alfort
Chevalier de la Légion d'honneur
Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène de France.

Mon Père.

A MA MÈRE

A M. A. CHENAL

Maire de Maisons Alfort
Vice-Président du Conseil général de la Seine
Député de la Seine.

In memoriam.

Mon grand-père.

A MA GRAND'MÈRE

A Louis JACQUIN

Caporal au 46^e Régiment d'Infanterie.

In memoriam.

*Mort au Champ d'honneur le 16 avril
1917.*

Mon Oncle.

A M. le Professeur C. BISANTI

Commandeur des S. S. Maurice et Lazare
Commandeur de la Couronne d'Italie.
Chef des Services vétérinaires du royaume d'Italie.

Mon Oncle.

A MA SŒUR

A M. le Professeur E. LECLAINCHE

Membre de l'Institut
Grand Officier de la Légion d'honneur
Inspecteur général des Écoles vétérinaires
Chef des services sanitaires au Ministère de l'Agriculture.

Témoignage de respectueuse déférence.

A M. le Professeur VALLÉE

Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur
Directeur du Laboratoire national des recherches du Ministère de l'Agriculture

En témoignage de la bienveillante sympathie dont il nous honore.

A M. le Professeur Agrégé N. FIESSINGER

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui a été notre maître de tous les instants pour la réalisation de ce travail. Instruit par son expérience, chez l'homme, il nous a montré la voie d'une technique applicable au chien. Ce sera un grand honneur pour nous s'il veut bien accepter ce travail comme celui d'un de ses Élèves.

A M. LESBOUYRIÈS

Agrégé.

Qui a mis à notre disposition des moyens d'étude qui ont singulièrement facilité notre tâche.

A M. J. VERGE

Agrégé.

Témoignage de respectueuse sympathie.

A M. le D^r WALTER

Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui, dans le service de M. le Professeur N. Fiessinger, nous a familiarisé avec la technique du « rose » et à ces mille détails que seule la pratique du Laboratoire peut enseigner, s'il a été pour nous le conseiller sûr et instruit, il l'a été avec une cordialité sympathique dont nous lui sommes bien reconnaissant.

A M. GAUTHIER

Professeur à l'École Bossuet.

Qui depuis qu'il nous a inculqué les rudiments du latin, nous a honoré de son amitié et a toujours été pour nous le plus accueillant des conseillers.

A M. Jean NICOLAS

Témoignage de profonde amitié.

A M. Jean SERVY

En fraternelle amitié.

A M. le Professeur RATHERY

Officier de la Légion d'honneur de la Faculté de Médecine de Paris.

*Qui a bien voulu nous donner une marque
toute spéciale de sa bienveillante sympathie
en nous faisant le grand honneur de présider
notre jury.*

A M. le Professeur Ém. NICOLAS

Officier de la Légion d'honneur
Directeur de l'École vétérinaire d'Alfort.

*Qui nous a toujours témoigné une grande
bienveillance dont sa présence dans notre
jury est une nouvelle preuve, en même temps
qu'elle est un honneur dont nous lui sommes
profondément reconnaissants.*

A M. le Professeur V. ROBIN

De l'École vétérinaire d'Alfort.

*Qui, toujours soucieux d'enrichir nos mé-
thodes d'exploration, nous a inspiré le sujet
de ce travail. Il a mis à notre disposition les
malades de son service et il nous a prodigué
sans se lasser les avis et les conseils d'un
maître surtout pour la rédaction de notre
thèse.*

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA FONCTION CHROMAGOGUE DU FOIE

AU MOYEN DU ROSE BENGAL

INTÉRÊT DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE
DU FOIE CHEZ LE CHIEN

C'est bien mal connaître la Pathologie vétérinaire que de proclamer son extrême pauvreté en documents concernant les affections hépatiques des animaux domestiques. Les comptes-rendus des Sociétés professionnelles relatent tout au contraire de très nombreuses observations de maladies du foie chez nos malades.

Les Classiques, dans leur souci d'adapter leurs exposés aux nécessités de l'enseignement, ont emprunté à la pathologie humaine sa terminologie et se sont efforcés de confronter ses théories étiologiques et pathogéniques aux phénomènes morbides d'origine hépatique rencontrés en médecine animale. Les descriptions de nos maîtres n'en conservent pas moins la valeur de l'originalité, et la connaissance d'entités morbides bien caractérisées telles que la lupinose, l'échinococcose, et la distomatose, ne manquent pas d'intérêt, même pour le médecin de l'homme.

Cependant, lorsque l'on dépouille notre littérature professionnelle, on aperçoit que les auteurs vétérinaires ont surtout recherché des constatations anatomo-pathologiques ou étiologiques. La pathogénie des affections, leur étude dynamique — selon l'expression de notre Maître, le Professeur V. ROBIN — semble avoir été quelque peu délaissée.

LANERY a appliqué le premier à cette étude une méthode d'exploration fonctionnelle du foie utilisée chez l'homme.

Sous l'impulsion du Professeur V. ROBIN et sous sa précieuse direction, nous avons utilisé un test colorant, le rose bengal, pour rechercher les cas d'insuffisance hépatique chez le Chien. Nous devons au Profes-

seur agrégé Noël FIESSINGER d'avoir été initié à la méthode d'exploration par le rose bengale. Avec le Dr Henry WALTER, il n'a pas cessé, au cours de ce travail, de nous prodiguer ses conseils.

Une grande partie de notre Thèse est consacrée à l'étude expérimentale du rose bengale : Il eût été bien peu scientifique d'utiliser ce mode de renseignement sans en rechercher préalablement la fidélité chez l'animal. Nous nous sommes attaché à rechercher le parti que l'on pouvait tirer de la méthode de N. FIESSINGER et H. WALTER en pathologie expérimentale, soit dans les essais de médicaments auxquels le foie peut se montrer sensible, soit pour jeter un peu de clarté sur la question débattue du rôle relatif de la cellule de Kupffer et de la cellule noble dans la fonction générale de défense impartie au foie dans l'économie organique.

Nous nous sommes efforcé, non pas d'apporter des idées nouvelles, mais de contrôler des idées admises par tous ou soutenues par les maîtres de la pathologie hépatique. Nous avons cherché à mettre à la disposition du vétérinaire un procédé simple, capable de le renseigner avec sécurité sur la valeur fonctionnelle du foie.

LES ÉPREUVES COLORANTES EMPLOYÉES COMME TESTS DU FONCTIONNEMENT HÉPATIQUE CHEZ L'HOMME

LA FONCTION CHROMAGOGUE DU FOIE. — La synthèse chimique a établi des substances qui s'éliminent de façon prépondérante par l'appareil hépato-biliaire. Ces composés non toxiques, injectés dans la circulation veineuse, sont arrêtés par le foie et éliminés par la bile. Il était naturel de demander un renseignement sur l'activité fonctionnelle du foie à ce mode d'élimination, auquel notre Maître, Noël FIESSINGER, a attaché le nom de « fonction chromagogue » (χρωμε, couleur; Αγω, je chasse).

Déjà le Professeur A. CHAUFFARD, avant les acquisitions nouvelles de la Chimie, et le Professeur ROCH (de Genève), étudiaient, celui-là la glaucurie intermittente des hépatites, l'autre le rôle chromopexique du foie, avec des doses minimales de bleu de méthylène.

Ces deux épreuves étudient les urines, et leurs indications ne laissent pas d'être troublées par l'intervention du rein.

L'intérêt de cette méthode n'apparaîtra qu'après l'apport de la chimie synthétique. C'est à ABEL et ROWNTREE que l'on doit le premier travail systématique sur ce sujet (1909).

Ils étudient les dérivés de la phtaléine, du phénol, et constatent que les voies d'élimination de ces produits peuvent être complètement changées par de très minimes modifications de formule : Ainsi, le sel disodique de la phénol-phtaléine en injection sous-cutanée s'élimine à la fois par le foie et les reins; au contraire, le phénolsulfone s'élimine presque exclusivement par le rein, et la phénoltétrachlorephthaléine (obtenue par substitution de 4 atomes de chlore aux atomes d'hydrogène du radical phtaléine) s'élimine par les voies biliaires.

Cette notion étant connue, la première période de recherches s'attache à fixer le détail technique de l'exploration.

D'abord très peu précise dans ses résultats, et très malaisée dans sa réalisation (recherche du colorant dans les selles ou par le moyen de la sonde duodénale), elle est perfectionnée d'une façon décisive par S. M.

ROSENTHAL, qui propose de rechercher le taux rétentionnel du colorant dans le sang.

Puis, d'autres colorants très nombreux sont employés pour étudier la valeur fonctionnelle du foie. Leur nom importe peu. Il est intéressant de savoir que si, dans la molécule colorante de fluorescéine ou de phtaléine, on substitue à des atomes d'hydrogène des atomes de chlore, de brome ou d'iode, ces substitutions créent des corps multiples, qui ont été employés avec des fortunes diverses par les expérimentateurs comme tests du fonctionnement hépatique.

L'EXPLORATION HÉPATIQUE PAR LE ROSE BENGAL

(TÉTRA OU DIODOTÉTACHLORE FLUORESCÉINE)

L'idée d'employer les dérivés de la fluorescéine remonte à DELPRAT, EPSTEIN et KERR en 1923. Ces auteurs apportent en 1925 leurs premiers résultats. En France, Noël FIESSINGER et Henry WALTER corrigent la technique d'exploration par le rose bengal préconisée par les Américains, et avec la collaboration de OLIVIER, CASTERAN, leurs internes, et avec le Dr Jean WILLEMIN, étudient la signification de l'épreuve du rose bengal et en donnent les indications. A leur suite, de nombreux médecins appliquent, avec des résultats toujours suggestifs, l'exploration hépatique par la méthode de FIESSINGER et WALTER aux hépatiques qui leur sont présentés.

Ils en obtiennent des renseignements précieux, tant pour établir ou confirmer un diagnostic que pour assurer un pronostic.

La technique appliquée est simple, facilement réalisable, elle est absolument sans danger pour le sujet.

Le seul reproche que l'on puisse faire à cette méthode — reproche qu'elle partage avec les autres explorations colorantes — est qu'elle s'adresse à l'une des fonctions les moins physiologiques du foie (N. FIESSINGER), mais les expérimentateurs s'accordent à dire que jamais un sujet sain n'a présenté de taux rétentionnel anormal, que s'il y a rétention le foie n'est jamais trouvé indemne en appliquant à son étude les autres recherches de Laboratoire ou l'examen nécropsique.

En règle générale, les taux très élevés de rose imposent l'idée de fonctions hépatiques très atteintes et obligent à porter un pronostic très réservé.

Si les examens sont faits en série, le taux rétentionnel suit l'évolution de la maladie : un taux même moyen qui monte indique l'aggravation ; un taux même élevé qui tend à descendre est un signe pronostique favorable.

Il ne nous appartient pas ici d'étudier les indications données par

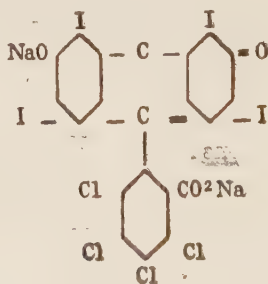
l'épreuve du rose bengale chez l'homme dans des atteintes hépatiques déterminées. Nous ne devons pas perdre de vue la pathologie animale. Ces quelques données sur l'emploi de l'exploration au rose chez l'homme sont destinées à montrer tout l'intérêt qu'il peut y avoir à la réaliser chez le chien pour étudier sa pathologie hépatique aussi bien dans ses affections spontanées que dans celles créées par l'expérimentateur.

COMPOSITION PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le rose bengale est un colorant synthétique utilisé dans l'industrie pour la coloration des textiles. A l'état pur, on l'utilise en oculistique.

C'est un dérivé halogène de la résorcinolphtaléine ou fluorescéine : chimiquement, il existe deux roses bengale, un diiodé et un tétraiodé. Le premier diiodo-tétrachlorefluorescéine est celui qu'ont utilisé KERR, DELPRAT et leurs collaborateurs ; celui que nous avons utilisé est le tétraiodotétrachlorefluorescéine, c'est le produit utilisé en oculistique et que l'on trouve facilement dans le commerce en France (Produit R A L, Établissements Kuhlmann).

Sa formule est la suivante :



Il est produit par ioduration directe de la tétrachlorefluorescéine, produit de concentration de l'anhydride tétrachlorephthaléique et de la résorcine.

C'est une poudre brune, soluble dans l'eau où elle donne une solution rouge bleuâtre sans fluorescence, soluble dans l'alcool où elle donne une solution rose.

Il teint la laine en rouge bleuâtre.

La coloration en solution aqueuse est variable suivant le pH du milieu au point de la supprimer à peu près complètement à pH2,2.

Il est précipité par les acides; l'alcali caustique, au contraire, reste sans effet. Après calcination, le résidu qui représente 30 % du produit, contient 29, 30 % de cendres solubles, à peine alcalines, formées d'iodure et de chlorure de sodium, avec quelques traces de carbonates. Elles ne doivent pas contenir de potassium, qui représente l'élément toxique. Les cendres insolubles, 0,60 %, contiennent des traces de fer.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

Le rose bengale localement est très peu irritant, et si, à dose importante, il serait capable d'amener en injection sous-cutanée des réactions assez douloureuses, en pratique l'issue de quelques gouttes de la solution en dehors de la veine n'a aucune importance.

Sa toxicité est pratiquement nulle. Chez le chien, DELPRAT, à la dose de 100 milligrammes pour un poids de 9 kilogrammes, c'est-à-dire près de 12 milligrammes par kilogramme, n'a noté aucune réaction.

Chez l'homme, où d'ailleurs le colorant est utilisé à dose plus minime, il en est de même.

Chez leurs 37 premiers malades, DELPRAT et ses collaborateurs auraient noté deux fois une petite élévation thermique. Elle se produit en effet quelquefois, mais elle reste légère, il n'y a ni frisson, ni phénomènes généraux désagréables, aucune douleur au point d'injection.

Le seul inconvénient du rose bengale réside dans son pouvoir photodynamique. Il le partage avec la plupart des produits fluorescents, sans que d'ailleurs l'action photodynamique du produit soit parallèle à son degré de fluorescence. A la lumière ordinaire, le rose en solution n'apparaît pas fluorescent, et il faut la lumière de Wood pour s'en rendre compte.

On sait en quoi consiste ce pouvoir photodynamique : c'est la propriété que possèdent certaines substances, dites sensibilisantes, de permettre à la lumière de produire sur les cellules qu'elles imprègnent, des effets toxiques que seule, sans ce produit sensibilisant, la lumière serait incapable de réaliser. Le rose bengale étant en solution dans le sérum, c'est au dépens des globules rouges que s'exerce cette action sensibilisante qui se traduit par l'hémolyse. Celle-ci n'est à vrai dire pas très dangereuse. DELPRAT, par exemple, avait pu injecter 100 milligrammes

à un chien de 8 kilogrammes, et le laisser aller et venir au grand jour, sans que le chien présentât le moindre symptôme morbide. Il est vrai que les tissus à couche cornée épaisse et à poils nombreux sont actino-résistants. Il n'en reste pas moins que ses premières expériences avaient été troublées par une hémolyse légère et que si celle-ci, dans les conditions opératoires ordinaires, est sans danger, peut néanmoins gêner les résultats et doit être évitée.

Cette action hémolysante du rose bengale est facile à mettre en évidence.

Si, dans une pipette à prise de sang pour numération globulaire, on fait, suivant la technique habituelle des prises de sang avec dilution au 200^e, et que au lieu de liquide de Hayem ou de Marciano on emploie du sérum physiologique contenant des proportions variées de rose bengale, on constate les phénomènes suivants, quel que soit le titre de la solution du rose, si la pipette est laissée à l'obscurité, ou même seulement dans la pénombre, des numérations globulaires faites immédiatement ou au bout de trente ou soixante minutes donnent exactement les mêmes résultats. Mais si la pipette, une fois première numération faite, est mise au soleil, ou seulement à la pleine lumière, l'hémolyse se produit, et cela d'autant plus vite que la lumière est plus intense. Avec du rose dans la proportion de 120 milligrammes par litre le sang étant dilué au 200^e, au bout d'une demi-heure d'exposition à la lumière, le chiffre de globules a diminué de moitié; l'hémolyse est complète au bout d'une heure. Il faudra une heure trente pour la réaliser si le taux, au lieu de 120 milligrammes, est de 20 seulement.

Le rose bengale, à la différence de certains de ses voisins de la série des dérivés halogènes de la résorcinolphtaléine, le mercurochrome 220 soluble par exemple, n'a aucun pouvoir antiseptique, — H. WALTER a constaté en effet qu'il restait sans effet sur des cultures de bacilles d'Eberth.

Par contre, il semble agir sur l'intestin comme topique, ou tout au moins comme modificateur local, car les diéthiésentériques du service de N. FIESSINGER qui avaient reçu du rose bengale en injection pour l'étude de leur état hépatique, ont vu leur diarrhée souvent très améliorée.

Notons en outre une action minime sur la tension artérielle. C'est une chute légère, et qui ne se manifeste que sur maxima. Elle atteint en général 10 à 15 mm. Son effet est d'ailleurs assez durable, souvent encore manifeste au bout de trois quarts d'heure. Enfin parfois,

très rarement, une élévation thermique, de un ou deux dixièmes de degré, le soir de l'injection.

Nous avons complété cette étude pharmacodynamique, faite par Jean WILLEMIN dans sa thèse (Paris 1927). Il a été possible de confirmer, ainsi qu'on le verra dans le chapitre suivant, l'absence de toxicité du rose bengale qui s'est montrée absolue dans les conditions de la pratique. Nous avons pu noter aussi que le tissu conjonctif ne réagissait pas par un processus inflammatoire au contact du rose bengale.

TECHNIQUE DE L'EXPLORATION PAR LE ROSE BENGAL

Toute technique d'exploration hépatique par un colorant quel qu'il soit a pour but de renseigner de façon aussi suggestive que possible sur l'élimination du colorant, injecté dans le milieu sanguin.

Les modes opératoires se rattachent à deux grands types.

On injecte le colorant dans la veine, et l'on étudie l'élimination biliaire, soit par le tubage duodénal, soit, après purgation, par le dosage du produit employé comme test, dans les selles.

Mais le tubage, par la sonde d'Einhorn, n'est pas sans inconvénients, surtout si l'on impose au malade de garder le tube aussi longtemps qu'il sera nécessaire; au cours des grandes atteintes du foie, plusieurs heures.

Le dosage d'un colorant dans les matières fécales est un procédé incertain et peu précis. De plus, ces deux méthodes ne fournissent ni l'une ni l'autre le produit de sécrétion hépatique d'une façon complète, et ce dans des proportions variables d'une façon imprévisible.

Dans les techniques du deuxième type, on cherche la quantité de colorant qui reste dans le sang à des moments donnés. Ce perfectionnement, introduit par S. M. ROSENTHAL, rend bien mieux compte du fonctionnement hépatique, puisque la recherche du colorant se fait dans le sang et l'on veut savoir si le foie n'est pas insuffisant — entre autres atteintes — à désintoxiquer le milieu interne, *la matière colorante étant choisie comme test*.

Les techniques de cet ordre comportent :

a) L'injection dans la veine d'un produit colorant utilisé comme test hépatique.

b) Sa recherche dans le sang après un temps donné.

Dans la pratique, on peut établir la dose à injecter en tenant compte du poids corporel du sujet — ou bien injecter une dose invariable du produit, et corriger le taux d'élimination obtenu par un coefficient proportionnel à la masse moyenne du sang fixée arbitrairement à 7 litres.

Il apparaît tout de suite que ce dernier procédé se base sur une moyenne arbitraire, scientifiquement critiquable, et que d'autre part

il admet que la répartition du colorant doit être homogène dès la première prise de sang.

Les prélèvements de sang peuvent être ordonnés en partant de deux principes.

Ou bien l'on se propose de suivre l'élimination du colorant d'une façon assez étroite et les prises de sang sont répétées à des intervalles de temps rapprochés pour surprendre la disparition du colorant dans le milieu sanguin (ce procédé a été choisi par KERR, DELPRAT et ses collaborateurs pour le rose bengale, par S. M. ROSENTHAL pour la P. T. C. P.).

Au contraire, selon l'autre méthode, le sang est prélevé une seule fois, après un laps de temps qui suffit à un organisme sain à éliminer presque tout le colorant ou sa plus grande partie; nous allons voir quelle application pratique Noël FIESSINGER et Henry WALTER ont fait de ce principe pour l'exploration par le rose bengale.

Dans leurs explorations hépatiques par le rose bengale, Noël FIESSINGER et Henry WALTER ont adopté la technique suivante : Ils utilisent une solution de rose bengale à 20 milligrammes par centimètre cube dans du sérum physiologique. Après avoir recueilli du sang normal dans une solution d'oxalate de sodium à 2 %, ils injectent dans la veine 1 milligr. 5 de rose par kilogramme de poids. Ils attendent quarante-cinq minutes, et une nouvelle prise de sang permet d'évaluer le taux rétentionnel. Une petite opération de calcul, que nous indiquerons plus bas, élimine l'erreur provenant de la dilution oxalatée et du culot globulaire. L'évaluation du taux rétentionnel se fait après centrifugation sur le liquide surnageant à l'aide d'un colorimètre spécial.

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR LE ROSE BENGAL CHEZ LE CHIEN

On voit que Noël FIESSINGER et Henry WALTER ont adopté, tout en utilisant le rose bengale, une technique différente de celle préconisée par KERR et DELPRAT.

Comme S. M. ROSENTHAL avec la tétrachlorephthaléine, ils injectent une quantité de rose bengale proportionnelle au poids du sujet. Après le prélèvement du sang témoin, ils effectuent une seule prise de sang quarante-cinq minutes après l'injection, ce qui présente de grands avantages tant pour la précision des résultats, la sécurité de l'épreuve, et aussi... pour la tranquillité du malade.

Nous compléterons les détails techniques en exposant la méthode que nous avons suivie pour explorer la fonction chromagogue du chien. En ce qui concerne la médecine humaine, on trouvera les indications les plus précises sur la technique de Noël FIESSINGER et Henry WALTER dans la thèse de notre ami, leur élève Jean WILLEMIN (Paris, Arnette 1927).

Technique employée pour l'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale chez le chien. — Au début de nos recherches pour l'exploration du foie par le rose bengale, nous nous attachons à réaliser scrupuleusement chez le chien la technique que nous avons vu Noël FIESSINGER et Henry WALTER appliquer à l'homme.

Cette série d'essais nous donne des résultats peu satisfaisants, et nous croyons devoir rappeler ces insuccès et leurs causes, pour montrer les particularités de l'exploration au rose bengale chez le chien, et comment nous avons été amené, pour les besoins de notre étude, à modifier la technique originale.

TECHNIQUE PRIMITIVE (1). — Elle est calquée sur celle de FIESSINGER et WALTER. Nous disposons d'ampoules de rose bengale à 20 milli-

(1) Nous nous faisons un devoir de remercier ici les collaborateurs du Professeur Noël FIESSINGER, qui ont mis très obligeamment à notre disposition tous les produits nécessaires à nos premières expériences.

grammes par centimètre cube. Pour chaque exploration, nous préparons deux tubes à centrifuger de 10 centimètres cubes, dont 2 centimètres cubes sont remplis par une solution d'oxalate de sodium à 2 %.

La prise de sang témoin (5 c. c.) est faite à la saphène ou à la veine sous-cutanée de l'avant-bras, le contenu de la seringue versé doucement dans un des tubes, sans agiter ensuite.

L'aiguille qui a servi à la ponction est laissée en place et sert à injecter le contenu d'une deuxième seringue préparée au préalable : 1 milligr. 5 de rose bengale sont ainsi injectés par kilogramme d'animal. Pendant quarante-cinq minutes, le chien est laissé dans le local peu éclairé où nous avons voulu le mettre à l'abri de l'hémolyse, par photosensibilisation, signalée par les promoteurs du rose bengale.

Ce délai écoulé, une deuxième prise de sang, de volume voisin de la première est effectuée. Ce sang est versé dans le deuxième tube. En évitant l'exposition directe aux rayons solaires, les deux tubes sont portés sur la centrifugeuse, où nous réalisons la clarification parfaite du plasma.

La teneur de ce plasma en rose bengale est évaluée en utilisant comme termes de comparaison le tube de plasma témoin et l'étalon le plus satisfaisant de l'échelle colorimétrique spéciale.

Les dilutions (présence de la solution oxalatée) et le sédiment globulaire font que le chiffre trouvé au colorimètre n'indique pas exactement le taux rétionnel cherché. On multipliera le chiffre obtenu par le rapport suivant :

$$\frac{\text{Liquide surnageant}}{\text{Sang prélevé}}$$

c'est-à-dire :

$$\frac{\text{Volume total du Tube} - \text{Volume de globules}}{\text{Volume total} - 2 \text{ c. c.}}$$

Cette technique réalisée sur nos premiers sujets ne nous donna pas du tout les résultats que les publications de Noël FIESSINGER nous laissaient espérer.

Nous nous heurtions à plusieurs écueils :

Taux rétionnels très bas, hémolyses très fréquentes, difficulté de mesurer avec une précision suffisante le volume de la solution à 20 milligrammes par centimètre cube, correspondant à 1 milligr. 5 par kilogramme.

Taux rétentionnels très peu élevés : une douzaine de chiens d'âges divers, sains en apparence, nous donnèrent après une attente de quarante-cinq minutes des taux compris entre 0 et 0,5, atteignant rarement 1. Taux très faibles si on les compare aux taux moyens observés chez l'homme sain. Mais, constatation plus grave, nous eûmes l'occasion d'examiner deux chiens qui, à la suite d'une maladie infectieuse, présentaient de la cholalurie, d'ailleurs sans ictère : les taux s'établirent aux environs de 1. Des faits analogues avaient été constatés par WOLF et NEEL, qui trouvaient de rares traces de phénoltetrachlorephthaléine dans le sang de leurs chiens quinze minutes après l'injection. C'est pour ces raisons que Noël FIESSINGER et ses collaborateurs, au cours de leurs expériences sur l'influence du couple endothélial dans la fonction chromagogue, abandonnèrent le chien qu'ils avaient pris comme sujet d'expérience. Ils soulignent la très grande facilité avec laquelle celui-ci se débarrasse de colorants injectés même à fortes doses.

Nous fûmes ainsi amené à réduire le temps d'attente entre l'injection de rose et la prise de sang à quinze minutes, délai qui s'est révélé dans la suite de nos expériences comme tout à fait satisfaisant.

La fréquence des hémolyses. — Ces hémolyses qui rendent impossible toute appréciation du taux rétentionnel par le procédé colorimétrique furent pour nous la cause de si nombreux échecs que nous fûmes sur le point d'adopter la méthode de dosage spectroscopique du Professeur SNAPPERS (d'Amsterdam), que M. Noël FIESSINGER venait de faire connaître à la Société Médicale des Hôpitaux.

La fragilité à l'hémolyse des hématies du chien est bien connue. Il est très difficile de faire subir aux globules sanguins du chien le même lavage qu'aux hématies du mouton, dans la méthode de BORDET-GENGOU, sans voir bientôt la solution isotonique de lavage teintée par de l'hémoglobine dont il est presque impossible de se débarrasser par des opérations successives.

Nous sommes arrivés à nous mettre à l'abri d'une façon presque absolue de ces incidents si fâcheux en poussant à l'extrême toutes les précautions indiquées par Noël FIESSINGER et Henry WALTER. Nous évitons toute ponction douteuse, baveuse, toute coagulation dans l'aiguille. Nous veillons à ce que la seringue soit sèche, ou mieux, nous la rinçons d'une façon systématique avec la solution anti-coagulante. La centrifugation se fait à une vitesse modérée, en évitant toute vibration. Nous nous sommes bien trouvé de remplacer la solution anti-coagulante d'oxalate à 2 % par du citrate de soude à 5 %.

La difficulté de mesurer la quantité à injecter. — En médecine expérimentale, on s'adresse souvent à des chiens de 8, 10 kilogrammes qui doivent recevoir 12 ou 15 milligrammes de R. B., correspondant à un volume de solution inférieur à un centicube, ce qui représente une difficulté de mesure non négligeable.

Nous avons remédié à cet inconvénient en préparant pour nos besoins des ampoules titrées à 5 milligrammes de rose bengale par centimètre cube. Chaque sujet doit recevoir 0 cc. 30 de cette solution par kilogramme de poids vif.

La question de la photosensibilité. — Tous les auteurs qui ont utilisé le rose bengale comme test hépatique chez l'homme signalent que l'exposition du sujet à la lumière directe du jour, pendant les quarante-cinq minutes d'attente, a pour inconvénient de provoquer une légère hémolyse. Elle est sans danger pour la santé du malade, mais rend inutilisables les résultats de l'épreuve. Chez le chien, qui possède un tégument très souvent pigmenté, à couche cornée épaisse et à poils nombreux, nous n'avons jamais observé aucun phénomène de cet ordre. Et pourtant, après avoir fait nos premières explorations dans un local peu éclairé, nous avons travaillé dans la suite sous la lumière directe.

Ces constatations confirment celles de DELPRAT sur l'absence de photosensibilisation au rose bengale chez le chien.

TECHNIQUE DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE CHEZ LE CHIEN

Matériel nécessaire.

Solution à injecter. — Les ampoules de rose sont préparées de la façon suivante : on fait dans un sérum physiologique stérilisé une solution rose à 5 milligrammes par centimètre cube (rose bengale pur pour oculistique); on remplit de cette solution des ampoules stériles, puis on les scelle; les ampoules terminées sont passées pendant une demi-heure à l'autoclave à vapeur fluente.

Échelle colorimétrique. — Noël FIESSINGER et Henry WALTER (1) l'ont fait établir, et on la trouve dans le commerce. On peut aussi l'établir soi-même par dilution, en partant de la teinture qui sert aux injections.

WILLEMIN a publié dans sa thèse (Paris, Arnette 1927) un tableau auquel il suffira de se conformer pour préparer une échelle colorimétrique satisfaisante. Il est recommandé d'éviter l'action trop prolongée de la lumière sur les tubes du colorimètre.

(1) Produits R. A. L. — Établissements Kuhlmann et Établissements Cogit, Paris.

Préparer 3 seringues de 10 centimètres cubes avec deux aiguilles.

Une des seringues contient la solution colorante à la concentration de 5 milligrammes de rose bengale par centimètre cube et à raison de 1 milligr. 5 de rose bengale ou 0 cc. 3 de la solution par kilogramme de poids du sujet, et deux tubes à centrifuger gradués, contenant l'un et l'autre 2 centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 5 %. Les seringues et aiguilles seront propres, sèches ou lavées avec la solution de citrate.

Manuel opératoire. — Faire dans les conditions habituelles, en évitant les périodes digestives où le sérum est trouble, une prise de sang de 10 centimètres cubes à la veine saphène externe ou à la sous-cutanée de l'avant-bras.

Sans enlever l'aiguille, injecter le colorant contenu dans une des seringues.

L'injection peut être sans crainte poussée rapidement.

Le sang extrait est versé dans un des tubes.

Quinze minutes après, prise de sang identique. Pour éviter toute erreur, verser le sang dans chaque tube jusqu'à la marque 10 centimètres cubes.

Centrifuger jusqu'à éclaircissement complet. Noter dans le tube à centrifuger la hauteur des globules et la hauteur du liquide. Décantier les liquides clairs surnageant.

Doser alors la teneur de ces liquides en rose bengale, avec l'échelle colorimétrique. Pour ce faire, on comparera par transparence la couleur du tube à étalonner avec celle obtenue par superposition du sérum contrôle et des tubes étalons. La couleur obtenue ainsi est absolument superposable à celle du sérum coloré.

Il faut alors établir la correction due aux dilutions, nous en avons parlé plus haut

Liquide surnageant

Sang prélevé

c'est-à-dire :

$$\frac{\text{Volume total du Tube} - \text{Volume de globules}}{\text{Volume total} - 2 \text{ c. c.}}$$

Le coefficient obtenu par ce rapport servira à multiplier le taux lu au colorimètre, et à connaître le taux rétionnel recherché.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA RÉTENTION COLORANTE

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR LE ROSE BENGALÉ CHEZ L'ANIMAL SAIN

Les chiffres indiqués correspondent à des milligrammes de colorant par litre de sang. Rétention observée quinze minutes après l'injection de 1 milligr. 5 par kilogramme de colorant.

1° Sujets sains (Chiens).

Chien Berger Allemand, 9 ans, 17 kilogrammes.	R. B. : 3
Chienne Bas Rouge, 3 ans, 13 kilogrammes.	R. B. : 3,5
Chien Fox, 3 ans, 9 kilogrammes.	R. B. : 2,5
Chien Fox, 2 ans, 10 kilogrammes.	R. B. : 3,5
Chien (indéterminé) adulte, 15 kilogrammes	R. B. : 3,5
Chien Terre-Neuve, adulte, 25 kilogrammes	R. B. : 3,3
Chien Fox, 2 ans, 10 kilogrammes.	R. B. : 3,4
Chien Berger Allemand, 13 kilogrammes.	R. B. : 2,3
Chien (indéterminé), 15 kilogrammes	R. B. : 2,9
Chien Berger Allemand, 3 ans, 25 kilogrammes	R. B. : 3
Chien Berger Allemand, 2 ans, 21 kilogrammes	R. B. : 3,2

Il ne servirait de rien de citer tous les taux de rétention que nous avons relevés sur des chiens sains. Ceux-ci, pris au hasard d'un grand nombre d'examens, montrent que chez le chien sain, un quart d'heure après injection de 1 milligr. 5 de colorant par kilogramme, le taux rétionnel est toujours inférieur à 4, et rarement inférieur à 2.

2° Sujets sains (Chevaux).

Ces deux observations sortent un peu du cadre de ce travail, nous les rapportons cependant parce qu'elles présentent un certain intérêt du point de vue de la pathologie générale.

OBS. C N° 1. — Cheval hongre, gris pommelé, 20 ans, 390 kilos.

Rétention après injection de 450 milligrammes de rose bengale. Après 15 minutes, 10; 45 minutes, 4,1; 2 heures, 2; 3 h. 40, 1, 6.

(Il ne nous a pas été possible de surprendre l'élimination totale du Rose Bengale).

OBS. C N° 2. — Cheval hongre, bai, 15 ans, 530 kilos.

Injection de 800 milligrammes de rose bengale. Rétention, après 15 minutes, 12,2; 1 heure, 3,7; 2 heures, 0,9; 3 heures, 0.

Ces examens montrent que le cheval élimine très lentement le rose bengale (trois heures dans un cas, probablement quatre dans l'autre). Nous avons vu que le chien sain s'est débarrassé du rose en moins de quarante-cinq minutes dans la plupart des cas.

L'ABSENCE DE TOXICITÉ DU ROSE BENGALE

Lorsque l'on se propose de mettre au service de la Clinique un explorateur fonctionnel tel que le rose bengale, il faut rechercher si son introduction dans l'organisme n'est pas susceptible de provoquer des incidents fâcheux.

Dans ce cas, quelle que puisse être sa fidélité test d'un état pathologique, il faudrait déconseiller son emploi d'une façon formelle.

Les incidents (maux de tête, frissons), ou les cruels mécomptes : thrombose avec embolie mortelle, dans les trois cas de MAURER et GATEWOOD, que l'usage de la phénoltétrachlorephthaléine a provoqué dans certains cas, ont conseillé aux promoteurs du rose bengale pour l'exploration hépatique d'être prudents. Une expérimentation très sévère chez l'animal n'a pas permis à Noël FIESSINGER et à ses collaborateurs de déceler de toxicité appréciable au colorant employé.

Leurs constatations ont été confirmées par le Professeur DUSTIN, qui ne considère pas le rose bengale comme un poison caryoclasique. Le rose ne se montre hémolytique, *in vitro*, qu'à une forte concentration, 120 milligrammes par litre (les taux observés de façon courante chez le malade sont de l'ordre de 10), sur du sang dilué à 1 pour 200 et exposé à une lumière vive pendant une demi-heure. Dans les conditions de la pratique, l'hémolyse légère que l'on peut constater chez l'homme au cours de l'épreuve, est un simple incident de technique et n'a jamais d'influence sur l'état du sujet.

(1) Nous devons ces deux observations à l'amicale collaboration de A. RIPART.

Ces constatations préalables ont permis à notre maître, le Professeur agrégé Noël FIESSINGER, de réaliser des centaines d'épreuves sur ses malades sans observer jamais le moindre incident.

Dans de nombreux essais, nous avons essayé de déterminer la dose toxique de rose pour le chien; nous n'avons pas poursuivi plus avant cette étude qui s'est révélée sans aucun intérêt pratique : la dose de rose employée pour l'exploration peut être multipliée par dix, par vingt, et plus, et l'on n'observe jamais aucun incident immédiat ou éloigné.

Rappelons seulement une de nos expériences très démonstrative pour avoir été pratiquée dans des conditions très rigoureuses pour le sujet.

OBSERVATION. — Une chienne fox, de 12 kilogrammes, au 60^e jour de sa gestation, reçoit 800 milligrammes de rose bengale dans la veine (la dose utile eût été de 18 milligrammes). Dans les instants qui suivent l'injection, et dans la journée, son état reste absolument normal.

Quatre jours après, elle accouche de cinq chiots tous vivants.

Chez l'homme, l'injection peut être poussée assez vite, malgré la prudence que requiert toute injection intra-veineuse.

Chez le chien, nous avons pu « pousser » des injections intra-veineuses très rapidement, parfois brutalement, nous n'avons jamais pu déterminer la moindre manifestation de choc.

Il peut arriver, si l'aiguille sort de la veine par suite d'une réaction du sujet qu'une partie de rose bengale en solution soit injectée dans le tissu sous-cutané. Nous n'avons jamais observé dans ce cas de réaction locale inflammatoire. L'homme tolère dans d'aussi bonnes conditions l'injection hypodermique de rose. C'est à l'honneur de la méthode d'exploration au rose bengale de ne jamais provoquer, même entre les mains d'un opérateur maladroit, les déplorables accidents de thromboses et d'embolies provoqués par l'infiltration sous-cutanée de la tétrachlorephthaléine.

Il est donc bien établi que l'exploration fonctionnelle par la tétraiodotétrachlorefluorescéine est sans aucun danger.

On imagine toute l'importance pratique de cette innocuité. Il importait, après tant d'expérimentateurs, de souligner cet avantage de la méthode.

LA DIFFUSION DU COLORANT DANS L'ORGANISME

KERR, DELPRAT et EPSTEIN, admettent que le rose est diffusé d'une manière égale et complète, à la deuxième minute dans toute la circula-

tion. De ce principe ils déduisent la quantité de sang du sujet. Leur technique s'en inspire.

Noël FIESSINGER et Henry WALTER ont montré, à la Société de Biologie (27 février 1926), que cette affirmation est inexacte. Après avoir injecté à un malade le colorant en quinze secondes, ils prélèvent du sang de trente secondes en trente secondes, à la veine du bras opposé. Dans ces conditions, ils voient le taux maximum de colorant atteint parfois en trente secondes, mais parfois en deux minutes, et même en trente minutes. Ils en concluent qu'il est fort aléatoire de calculer le volume du sang en se basant sur le taux de concentration après deux minutes.

Dans les premières minutes qui suivent l'injection, la diffusion manque totalement d'homogénéité entre les circulations périphériques et profondes.

LE TEMPS PERDU

Entre le moment où le colorant a disparu du sang et le début de son excrétion par la bile, il se passe un temps plus ou moins long, et le colorant peut apparaître dans la bile bien après que le taux de rétention est revenu à zéro.

Durant cette phase, le foie emmagasine presque la totalité du rose bengale pour le laisser filtrer peu à peu par la bile. L'importance du temps perdu est en raison inverse de la perfection du fonctionnement viscéral.

Les constatations de FIESSINGER et WALTER et celles de nombreux expérimentateurs américains, montrent que si les tissus et organes peuvent fixer et transformer le colorant, après ablation ou altération du foie et des reins, cette fixation est toujours courte et incomplète chez un sujet normal. L'élimination est pratiquement totale. La participation d'autres organes et tissus que le foie est plus marquée à l'état pathologique parce que le colorant stagne dans la circulation, ce qui permet à d'autres facteurs d'entrer en jeu sans toutefois fausser les indications recherchées : le temps perdu et le taux final de l'élimination biliaire sont allongés en même temps.

D'autre part, N. FIESSINGER, H. WALTER et H. R. OLLIVIER, ont montré que le colorant ne peut être absorbé par les protéines du sérum sanguin ou des tissus : le colorant ajouté au sérum ne perd rien de sa valeur au colorimètre. L'addition du sérum ictérique, de sels biliaires, d'oléate de soude, ne change rien au résultat. Le temps perdu a une

cause viscérale et non pas humorale. D'après Noël FIESSINGER, le foie ne serait pas seul en cause dans ce phénomène; toujours est-il qu'après quarante minutes il ne reste presque plus de colorant dans le sang, et l'élimination biliaire se poursuit encore plusieurs heures après.

LES VOIES D'ÉLIMINATION DU ROSE BENGAL

1° *L'élimination biliaire.* — La voie principale d'élimination du colorant est le foie.

Chez les chiens à fistule biliaire, DELPRAT constate l'apparition du colorant quinze, dix-huit, ou vingt minutes après l'injection. Jean WILLEMIN, dans sa thèse, signale une malade à fistule biliaire intermittente chez laquelle il vit apparaître le colorant une heure seulement après l'injection, retard dû sans doute à des modifications de la fistule, puisque par tubage duodénal chez l'homme le même auteur observe le début de l'élimination dix, dix-sept et vingt-cinq minutes après l'injection. Chez l'un de ses sujets, il peut retrouver 16 milligrammes de colorant sur 70 injectés. Dans un autre cas, un malade put tolérer le tube d'Einhorn pendant sept heures, et le rose s'éliminait toujours.

WILLEMIN observe ainsi une élimination du type polycyclique de la troisième heure à la septième. La quantité totale de colorant recueilli était de 60 milligrammes sur 75 injectés, et l'élimination n'était pas terminée.

Ce résultat va à l'encontre des constatations de DELPRAT, qui — expérimentant sur le chien, il est vrai — ne retrouve que 15 milligrammes de colorant sur 30 injectés. Peut-être s'agit-il dans ce cas d'une accumulation du colorant dans la vésicule biliaire du chien, fait qui ne peut se produire quand WILLEMIN opère par tubage. La différence de constitution chimique entre le produit employé en Amérique (diiodo) et celui utilisé en France (tétraiodo), n'apparaît pas suffisante à Noël FIESSINGER pour expliquer ces divergences.

2° *Élimination du rose bengal par le rein.* — Sur 75 cas, KERR et ses collaborateurs observent un seul cas d'élimination urinaire; ils en concluent que le rose bengal ne passe pas dans les urines.

Noël FIESSINGER aboutit à des constatations opposées.

Pour lui, l'élimination urinaire est de règle. Il y a lieu de rappeler que le produit employé en France n'a pas été utilisé par les Américains.

Du point de vue de la pratique, l'élimination est sans importance :

elle dure pendant de nombreuses heures, et pendant les quarante-cinq minutes que dure l'épreuve chez l'homme, ou les quinze minutes qui séparent l'injection et la prise de sang chez le chien, l'élimination urinaire est minime. WILLEMIN évalue l'erreur possible, chez l'homme, à 5 %. Elle atteindrait ainsi chez le chien à peine 1 %. Nos constatations faites chez l'animal confirment celles de Noël FIESSINGER et de ses élèves.

Si l'élimination biliaire est entravée, l'élimination urinaire s'exagère et dans l'ictère peut s'élever au cinquième et plus de la dose injectée. Ce qui n'altère pas sensiblement des taux rétentionnels déjà très grands. Pour Noël FIESSINGER, l'élimination urinaire apparaît, dans la plupart des cas, comme un phénomène de suppléance.

RÉTENTIONS COLORANTES EXPÉRIMENTALES

Elles peuvent être créées par une gêne mécanique apportée à la circulation biliaire, par une lésion des cellules hépatiques, ou bien encore par l'ablation d'une partie du parenchyme hépatique. On détermine aussi un retard passager à l'élimination du rose bengale en modifiant les fonctions des cellules endothéliales : ce processus très particulier fera l'objet d'une étude détaillée.

La Ligature des canaux biliaires. — Gêne absolue apportée à l'écoulement de la bile, la ligature du cholédoque détermine la rétention de tout le colorant injecté. Pendant les quinze minutes que dure l'épreuve, l'élimination urinaire ne fait en aucune façon sentir son influence.

Laissant de côté les expériences relatives à d'autres colorants, nous citerons les études de FIESSINGER, OLLIVIER, et CASTERAN, qui, chez le lapin, observent dans des délais variant de cinq à dix-huit jours après la ligature, des rétentions variant de 15 à 18 milligrammes par litre de sang.

Chez le chien, nous avons opéré la ligature du cholédoque. Les observations suivantes montrent comment la rétention a évolué.

OBS. N° 18. — Un chien « Berger de Beauce » pesant 20 kilogrammes est anesthésié par injection intra-veineuse de 1 gramme de chloralosane R. A. L. (24 novembre).

La ligature du cholédoque est posée à 18 heures; à 18 h. 30 le taux rétentionnel est de 4 milligrammes; à 22 heures, il atteint 7,6; le 25 novembre, à 9 heures, taux de 8,6; l'urine se montre très riche en sels et en pigments

biliaires; le 26, rétention de 14 milligrammes; le 27, de 15 milligrammes. Le plasma est très jaune, les fèces sont décolorées. La cholalurie est intense. Le 28, la rétention est tombée à 10; le 30, 8,2. Le 8 janvier, l'animal meurt de broncho-pneumonie, à l'autopsie, la ligature est trouvée en place, mais elle s'est desserrée et a permis le rétablissement partiel de la perméabilité cholédoienne.

Cette trouvaille d'autopsie explique la chute du mode rétionnel constatée à partir du 27 novembre.

L'analyse anatomo-pathologique du parenchyme hépatique n'a pu être pratiquée dans des conditions fructueuses. Les lésions de dégénérescence granulo-graisseuse et de congestion du système porte provenaient sans doute de la maladie terminale et masquaient les lésions plus discrètes qu'avaient pu provoquer la rétention biliaire.

OBS. N^o 21. — Le 1^{er} décembre, nous ligaturons le canal cholédoque d'un chien fox pesant 12 kilogrammes. Le 2 décembre, le taux chromagogue est à 5. Le 5 décembre il atteint 10. L'ictère cutané apparaît, les matières sont grisâtres. Les éléments de la bile se trouvent en abondance dans l'urine. Le 10 décembre, la rétention se chiffre par 16 milligrammes; le 13 décembre, l'animal est très faible, il présente une rétention de rose bengale traduite par le taux de 15. Le sujet meurt le 15, de son insuffisance hépatique absolue.

À l'autopsie, le foie n'apparaît pas modifié profondément du point de vue macroscopique, la paroi des canaux biliaires est légèrement épaissie, le parenchyme est décoloré de façon diffuse. L'examen histologique révèle la dislocation complète de la travée hépatique. On constate une nécrose cellulaire, avec une hyperplasie des fibrilles conjonctives et des canalicules biliaires néo-formés. Il y a par places une surcharge notable de pigments ferrugineux. D'autres îlots révèlent simplement de la tuméfaction trouble.

Les lésions du rein étaient peu marquées.

Ces constatations vont à l'encontre des conclusions de ROSENTHAL, de FIESSINGER et LONGCHAMPT, de KUNFI, de WOLF et NEEL, qui, avec la phénoltétrachlorephthaléine, observent que dans l'ictère par obstruction ou occlusion du cholédoque il y a une rétention de P. T. C. P. peu marquée. Cette particularité attribuée par FIESSINGER et LONGCHAMPT au rôle de suppléance rempli par le rein, appartient à la méthode de ROSENTHAL, le rose bengale à toutes les périodes de la rétention biliaire n'a pas cessé d'être retenu en totalité dans le sang.

Cela montre une fois de plus que l'élimination rénale du rose bengale n'altère pas les résultats de l'épreuve, même lorsque cette « fuite » est à son maximum, comme dans ces cas d'ictères expérimentaux. Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par ROWNTREE, qui voit apparaître la rétention maxima au troisième jour. Cet auteur remarque que la rétention apparaît beaucoup plus tôt si la ligature du cholédoque est accompagnée de l'ablation vésiculaire.

INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES SUSCEPTIBLES D'ALTÉRER LA FONCTION CHROMAGOGUE

La rétention complète du colorant dans le sang, après l'occlusion du canal cholédoque indique que la voie normale d'élimination pour le rose bengale est formée de vaisseaux biliaires. Il importait alors de connaître l'influence d'une lésion parenchymateuse du foie sur l'intensité de l'élimination colorante. Toutes les méthodes d'exploration fonctionnelles du foie ont donné lieu à des expériences de cet ordre.

Certains auteurs ont employé le sérum hépatotoxique, le plus grand nombre a utilisé les toxiques minéraux ou organiques. Parmi ces poisons, dont l'énumération serait longue, nous ne citerons que ceux utilisés par nous-mêmes au cours de nos expériences.

Intoxication phosphorée. — Un des produits les plus employés toutes les fois qu'il s'est agi de créer des lésions expérimentales du foie est le phosphore, et tous les auteurs qui ont étudié la fonction hépatique d'élimination du colorant ont mis largement à profit ses propriétés toxiques.

MAURER et GATEWOOD, WOLF et ARNOLJEVITCH, observent après intoxication du chien par le phosphore des rétentions de 15 à 30 % pendant plusieurs heures. Nous avons injecté de l'huile phosphorée à 1 %, à des chiens, et nous avons suivi, à l'aide du rose bengale, l'évolution de leur fonction chromagoue.

Obs. N° 5. — Un chien fox, du poids de 10 kilogrammes, présente avant toute intervention un taux rétentionnel de 3,5. Le 1^{er} novembre, il reçoit sous la peau 1 centimètre cube d'huile phosphorée à 1 %, le 2 novembre, 1 cc. 5; le 3 novembre, 1 cc. 5; le 4 novembre le taux rétentionnel est de 7,6; le 7 novembre il atteint 9. L'état de l'animal est très grave, avec tous les signes d'une grave insuffisance hépatique; le sujet meurt le 9 novembre. Le tégument ne présente que du subictère. A l'autopsie, le foie apparaît hypertrophié et congestionné, le parenchyme est friable, avec des îlots décolorés. A l'examen microscopique, la travée cellulaire hépatique apparaît bouleversée. Les coupes montrent de façon typique la dégénérescence granulo-graisseuse des éléments hépatiques.

Obs. N° 15. — Chien pesant 15 kilogrammes. Le taux rétentionnel initial est 3,5. L'animal reçoit le 9 décembre une injection de 2 centimètres cubes d'huile phosphorée à 1 %. Le lendemain, l'urine recèle les éléments de la bile, et la rétention chromagoue atteint 8,6. Le 11 et le 13 décembre, l'animal est soumis à l'injection de 2 centimètres cubes d'huile phosphorée; le 13, son taux rétentionnel atteint 10,5. Le sujet meurt le 15, avec tous les signes de l'atrophie jaune aiguë.

OBS. 17. — Le sujet un Berger Allemand de 17 kilogrammes, reçoit le 25 décembre une injection de 2 cc. 5 d'huile phosphorée. Le 27, il y a des sels et des pigments dans l'urine, l'exploration chromagogue donne le taux de 6; le 29, l'urine renferme toujours des sels et des pigments, mais le taux rétionnel n'est plus que de 5; le 3 janvier il est revenu à une valeur normale : 3,3. Les éléments biliaires ont disparu de l'urine.

Ces expériences établissent la valeur de l'exploration par le rose bengale. Elle rend compte tout aussi bien d'une agression massive des cellules hépatiques, allant jusqu'à l'atrophie jaune du viscère (Obs. 15), que de l'insuffisance hépatique légère, bientôt amendée, que l'on provoque par une dose modérée du toxique.

L'exploration par le rose bengale dans l'intoxication chloroformique expérimentale. — Des travaux récents de FIESSINGER et WALTERS sur l'exploration fonctionnelle du foie avant l'anesthésie chirurgicale sont venus illustrer cette question et transposer sur le terrain de la clinique les résultats de l'expérimentation.

L'étude de la toxicité du chloroforme pour le foie date des premiers accidents de l'anesthésie chirurgicale (Voir Langenbeck, 1859). De nombreuses expérimentations réalisent alors chez l'animal des lésions identiques à celles constatées chez les opérés morts à la suite de la chloroformisation. UNGAR et JUNGKERS, puis Paul BERT, obtiennent ainsi chez le chien de la stéatose du foie. Pour citer les seules expériences sur la fonction chromagogue de foie, nous rappelons les expériences de DELPRAT, KERR et EPSTEIN, qui obtiennent au quatrième jour de l'intoxication la mort avec de gros foyers de nécrose hépatique. Après être monté, au deuxième jour de l'expérience le taux de rose bengale tendait à revenir à la normale. Ces résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par un grand nombre d'expérimentateurs et par nous-mêmes. Il se peut que, dans cette expérience, l'action du toxique ait été trop brusque, trop artificielle. Elle agit à la manière d'une extirpation partielle du foie — les expériences de ROSENTHAL n'ont-elles pas montré que 10 % du parenchyme hépatique pouvaient être enlevés sans que la fonction chromagogue (explorée par la P. T. C. P.) soit atteinte.

Quoi qu'il en soit WOLF et ARNOLJEVITCH observent avec la P. T. C. P. des rétentions de 15 et 30 % après l'intoxication chloroformique. Chez l'homme, Noël FIESSINGER et Henry WALTER constatent, dans 6 cas sur 10, qu'après l'anesthésie chloroformique le taux rétionnel s'est trouvé augmenté. Nous constatons chez le chien que des inhalations répétées de chloroforme lèsent gravement la fonction chromagogue.

OBS. 14. — Un chien adulte de 13 kilogrammes présente avant toute intervention un taux rétionnel de 3,5. Les 24, 25, 26, 27 septembre, le sujet inhale 10 centimètres cubes de chloroforme en vingt-cinq minutes. Le 28 septembre, le taux rétionnel est monté à 6; le 28, 29, 30 septembre, en anesthésie par 20 centimètres cubes de chloroforme en vingt-cinq minutes. Le 1^{er} octobre la rétion chromagogue s'élève à 12,35. La constatation de ce taux élevé accompagnait celle de sels et de pigments dans l'urine et d'un léger subictère. L'animal meurt le 5 octobre; à l'autopsie, le foie légèrement hypertrophié présente quelques îlots de dégénérescence. Au microscope, les coupes révèlent une congestion diffuse, un peu de sclérose périportale, quelques figures de dégénérescence grasseuse centro-lobulaire (1). La dégénérescence homogène a envahi le pourtour des espaces portes.

S. M. ROSENTHAL et Wesley BOURNE constatent de leur part que le chien, après anesthésie de une demi-heure à deux heures, retient la bromsulphaléine de façon anormale. Suivant la durée de l'anesthésie, cette rétion dure de six jours à six semaines. Cet ensemble d'expériences montre que l'intoxication chloroformique crée constamment une déficience de la fonction chromagogue. Les lésions du foie, si minimes qu'elles puissent être dans la première anesthésie d'un sujet sain, ne mettent pas en défaut la fidélité de notre exploration hépatique : le rose bengale.

L'exploration par le rose bengale au cours de l'intoxication morphinique.
— Dans leur travail d'ensemble sur l'exploration fonctionnelle du foie avant l'anesthésie chirurgicale, Noël FIESSINGER et Henry WALTER consacrent un article aux données les plus récentes sur l'action de la morphine à l'égard du foie. La morphine est fréquemment employée chez l'homme ou chez l'animal, avant ou après l'acte chirurgical, concurremment aux agents anesthésiques proprement dits, CHEVRIER a le premier attiré l'attention sur elle, et notant une augmentation de la cholémie conclut : « La morphine est dangereuse du point de vue hépatique, ne l'employez pas ». Tout au contraire, QUÉNU, BROCA, MOUCHET, entre autres chirurgiens, n'ont jamais constaté d'incident hépatique, et n'acceptent pas la conclusion de CHEVRIER.

Plus récemment, SCHÖNDUBE et LURMAN, étudiant l'action de la morphine sur les voies biliaires, constatent à côté de l'action inhibitrice directe sur les voies biliaires, une action directe sur la sécrétion, puis-qu'après la morphine le tubage duodénal ne permet plus de recueillir

(1) Noël FIESSINGER et Henry WALTER. L'exploration de la fonction chromagogue du foie au cours des anesthésies chirurgicales. *Bull. et Mém. de la Soc. nat. de chirurgie* (Paris), t. LIV, 8, 23 février 1928.

de bile, même quand la radio a confirmé la position correcte de la sonde. Les faits pourraient peut être expliquer l'élévation de la cholémie constatée par CHEVRIER. Expérimentalement, ROSENTHAL et Wesley BOURNE, concluent chez le chien à une action nocive de la morphine : pour eux, cet alcaloïde est hépatotoxique. Ils injectent à 3 chiens 1 centigramme de morphine par kilogramme, et trouvent, après une heure trente, une atteinte de la fonction chromagogue aussi forte qu'après une heure trente d'inhalation de chloroforme; par contre, tout est revenu à la normale le lendemain, et ils ne peuvent déceler qu'aucun trouble de la fonction biliaire.

Un autre chien, qui reçut éther et morphine, fut beaucoup plus touché qu'avec de l'éther seul.

En constatant ces faits, les auteurs américains se demandent s'il ne faut pas incriminer l'extrême diminution respiratoire, la cyanose que détermine la morphine : au cours de diverses anesthésies, ils ont constaté l'effet hépatotoxique de la cyanose. Ainsi, un chien normalement éthérisé a le foie beaucoup moins touché quand à l'éthérisation est jointe la cyanose par administration d'anhydride carbonique; bien plus, si l'on utilise un anesthésique sans hépato-toxicité : éthylène, protoxyde d'azote, il s'accompagne de lésions du foie quand on réalise en même temps la cyanose, par exemple en faisant l'anesthésie en boîte close; si dans la boîte close on a fait passer de l'oxygène qui supprime la cyanose, l'effet hépato-toxique ne se produit pas (1). FIESSINGER et WALTER injectent du pantopon avant la rachi-anesthésie, et ne constatent ni augmentation de la cholémie, ni rétention anormale du rose bengale. Ils insistent sur le fait que Wesley BOURNE et ROSENTHAL ont injecté au chien des doses formidables par rapport aux 1 ou 2 centigrammes de morphine utilisés chez l'homme. FIESSINGER et WALTER concluent avec CHEVRIER et la majorité des chirurgiens au peu de nocivité de la morphine pré-opératoire.

Il n'en est pas moins vrai que chez le chien nous avons pu faire passer le taux chromagogue de 2,1 à 10,5 en dix jours par des injections de 1 puis de 2 centigrammes de morphine par jour.

OBS. N° 34. — Chien berger allemand, 15 kilogrammes.

Le 11 mars, taux rétinien de 2,1. Les 11 et 12 mars, il reçoit 1 centigramme de morphine. Du 13 au 20, nous lui donnons chaque jour 2 centi-

(1) FIESSINGER et WALTER. L'exploration fonctionnelle du foie avant l'anesthésie chirurgicale. *Journal de Chirurgie*, t. XXXII, n° 1, juillet 1928.

grammes de morphine. Le 18, le taux chromagogue est 6. Le 20, il est monté à 10,5. L'animal meurt le 21, avec tous les signes de l'insuffisance hépatique.

A l'autopsie, le foie se montre congestionné, mais sans traces macroscopiques de dégénérescence, mais l'examen histologique a révélé une dégénérescence vacuolaire et graisseuse, étendue aux cellules hépatiques et aux cellules endothéliales. Il est à remarquer que nous avons essayé de réaliser l'intoxication morphinique chronique en usant de doses normales ou peu élevées.

Cette observation est à rapprocher du cas rapporté par FIESSINGER et WALTER, concernant une morphinomane, qui mourut d'insuffisance hépatique après une simple laparotomie. Rappelons aussi, que GILBERT et CARNOT purent réaliser à l'aide d'un autre alcaloïde : la cocaïne, une lésion exclusive des cellules endothéliales du foie. Quoi qu'il en soit, dans notre expérience, l'atteinte de la fonction chromagogue par la morphine fut très grave.

Le rose bengale dans l'intoxication expérimentale par un novarsenobenzène. — La connaissance de la nature exacte des incidents hépatiques constatés chez l'homme pendant ou après le traitement au novarsenobenzène est d'un grand intérêt.

ROSENTHAL, GREENBAUM et BROWN, PIERSAL et BOCKUS, étudient à l'aide de la tétrachlopthaléine des malades atteints d'ictère salvarsanique ou syphilitique. Dans sa thèse, Jean WILLEMIN a publié le résultat des examens faits dans le service de Noël FIESSINGER au moyen du rose bengale : l'étude expérimentale a sur les examens cliniques systématiques l'avantage de s'adresser à des sujets normaux ou à des sujets dont l'intégrité hépatique peut être contrôlée par l'autopsie avant d'interpréter les résultats obtenus.

Nos premiers essais ont été entrepris en utilisant des chevaux sur lesquels A. RIPART était en train d'établir la remarquable innocuité du novarsenobenzol employé à des doses de beaucoup supérieures aux doses thérapeutiques.

Le cheval est soumis durant une quinzaine de jours à des injections intra-veineuses quotidiennes de novarsenobenzol Billon; il reçoit ainsi, au cours du traitement, près de 60 grammes du médicament. Traité dans ces conditions, le sujet n'a jamais présenté aucun trouble qui pût révéler l'existence d'une atteinte du foie : pas de sels ou de pigments biliaires dans les urines. L'épreuve du rose bengale est pratiquée suivant une technique un peu différente de celle que nous avons appliquée au chien, en raison du rythme très lent de la fonction chromagogue chez le cheval : Avant le traitement, au cours ou à la fin de l'expérience, les résultats de l'exploration chromagogue ont confirmé ceux de l'examen

clinique et de la recherche de la cholalurie. Rapportons comme type l'une de nos observations :

OBS. C, N° 1. — Cheval hongre, 12 ans, pesant 510 kilogrammes, injection intra-veineuse de 800 milligrammes de rose bengale, quinze minutes après il reste 12 milligrammes de rose par litre de sang; après deux heures trente, 2 milligr. 4. Puis des injections de 6 à 9 grammes du novarsenobenzène sont pratiquées durant une quinzaine de jours, jusqu'à concurrence de l'administration de 61 grammes du produit. L'épreuve du rose bengale est faite trois jours après la dernière injection de l'arsénical : 800 milligrammes de rose bengale dans la veine jugulaire, quinze minutes après, 12 milligrammes de rose par litre de sang; une heure après, 3 milligr. 7. La rétention au bout de deux heures trente est de 0 milligr. 9.

Malgré la dose totale vraiment impressionnante (61 gr.) d'un composé dont l'innocuité pour le cheval n'avait pas encore été prouvée d'une façon aussi décisive, la fonction chromagogue n'a été ni modifiée ni altérée. Il est à remarquer que dans le même délai la dose thérapeutique pour le cheval n'aurait pas dépassé une dizaine de grammes de Novar.

A la suite de ces résultats, nous nous sommes proposé d'expérimenter, sans le souci de ménager la vie du sujet de rechercher la dose de 914 toxique pour la fonction chromagogue :

Cette deuxième partie de l'étude a été menée sur le chien. Nous avons tout d'abord recherché chez des chiens l'influence d'un traitement intensif utilisant des doses thérapeutiques.

OBS. N° 17. — Un chien de 17 kilogrammes présente avant toute intervention le taux rétentionnel assez élevé de 6,4, traduisant une légère atteinte hépatique. Nous lui injectons tous les deux jours 0 gr. 20 de novarsenobenzol, soit 0 gr. 01 par kilogramme. Ces injections sont poursuivies pendant dix-neuf jours, au cours desquels le chien reçoit en tout 2 grammes du produit. Voici les taux rétentionnels de rose bengale que nous avons observés :

Le 14 décembre, 6,4; le 22, 6,12; le 2 janvier, après les 10 injections, 6,2 : donc, il n'y a pas de modification notable dans l'élimination du rose bengale. Nous avons répété l'exploration plus de deux mois après, et le taux rétentionnel s'est situé aux environs de 6.

Pour essayer de léser la fonction chromagogue, nous avons dépassé les doses que L. PANISSET et J. VERGE indiquent pour la thérapeutique canine (1 ou 2 centigrammes par kilogramme de poids vif). Il a été possible d'injecter la dose de 10 centigrammes par kilogramme sans provoquer de rétention chromagogue.

Seule la dose de 20 centigrammes par kilogramme a pu léser de façon appréciable la fonction chromagogue. Notons que la dose de 20 centi-

grammes que PANISSET et VERGE donnent comme régulièrement mortelle, n'a déterminé aucun trouble grave. Nos sujets ont tous survécu. Les faits traduisent un abaissement de la toxicité du produit : (les expériences de PANISSET et VERGE datent de 1923). Voici une observation typique :

Obs. N° 31. — Un chien adulte pesant 12 kilogrammes présente le 22 février un taux rétentionn 1 de 3 (normal). Le 22 février, injection de 2 gr. 10 de novarsenobenzol Billon, sans incident. Le 29 février, le taux est passé à 4,3. Le 29 février, 1 gr. 05 de novarsenobenzol; le 2 mars l'épreuve du rose donne 5,3. Les sels et les pigments sont présents dans les urines.

Dans un autre cas, la même dose du composé amino-arsénoïque a été injectée, sans pouvoir provoquer le moindre accroissement de la rétention colorante. Il semble donc que cette dose se trouve au seuil d'atteinte de la fonction chromagogue par le novarsenobenzol, et encore l'accroissement du taux de rose ne devient-il notable que si l'injection première est complétée dans les jours suivants par un nouvel apport de l'arsénical.

A l'autopsie, les cas de rétention chromagogue après injection de novarsenobenzol ont pu être expliqués par la constatation de troubles anatomiques : lésion miliaire de nécrose hépatique, congestion diffuse, bouleversement de la disposition trabéculaire, cholécystite aiguë.

Ces résultats qui situent la dose de 914 toxique pour la fonction chromagogue aux environs de 12 centigrammes par kilogramme ne peuvent être vérifiés que si le foie est sain ou normal.

Dans un exposé spécial, nous montrerons que si le foie a reçu une surcharge hétérogène et inerte, comme des granulations d'encre de Chine (Blocage) la toxicité du novarsenobenzol est notablement augmentée.

Ces faits expérimentaux permettent de conclure à coup sûr d'un taux élevé de rose bengale à une altération hépatique. Ils autorisent le clinicien à demander à cette épreuve de lui révéler ou de lui confirmer l'altération viscérale aussi bien dégénérative qu'interstitielle.

LE MÉCANISME INTIME DE L'ÉLIMINATION COLORANTE

L'HÉPATOTROPISME. — LA FONCTION CHROMAGOGUE

On sait depuis longtemps que dans l'Économie Organique le foie est capable d'accumuler dans ses cellules des éléments étrangers à la composition du milieu sanguin, pour les éliminer ensuite avec la bile, ou les abandonner progressivement au courant circulatoire, après avoir modifié leur composition chimique vers une moindre toxicité ou une utilisation plus parfaite par les tissus. Cette fonction *d'arrêt* a donné lieu à de nombreuses expériences, qui ont porté sur les corps les plus divers : Hexaméthylène tétramine, sels du cuivre, bleu de méthylène, alcool amylique, phosphore, arsenic, sur des pseudo-solutions, telles que le bioxyde de manganèse, le trypano-bleu, l'encre de Chine, et dans ces derniers temps sur des substances qui offrent pour nous un grand intérêt : des colorants du groupe des phtaléines et de la fluorescéine. Le rose bengale est du nombre.

Il nous semble difficile de suivre les auteurs qui étudient le comportement des indicateurs colorés dans l'organisme en utilisant, pour leurs expériences, des corps inertes, insolubles, en pseudo-solution ou à l'état colloïdal. Les résultats de ces essais ne peuvent être généralisés et ne peuvent s'appliquer aux solutions vraies du tétrachlorephthaléine ou de rose bengale, qui sont des cristalloïdes. Seule leur élimination par la bile peut rapprocher ces deux groupes de corps bien différents du point de vue physique ou du point de vue chimique.

REISS a montré dans ses expériences sur le pH des milieux internes de la souris que la plupart des colorants synthétiques s'éliminaient d'une façon prépondérante par les voies hépato-biliaires, et nous avons vu que la synthèse chimique peut, par la substitution à des atomes d'hydrogène de radicaux halogénés, orienter certains composés vers une élimination exclusivement hépatique : tel est le cas du rose bengale qui est une tétraiodotétrachlorefluorescéine,

Dirigés par leur idée d'assimiler le sort dans l'organisme de colorants tels que le rose bengale à celui de suspensions pigmentaires, certains expérimentateurs ont été portés à attribuer l'élimination des tests colorants qui jouent le rôle principal dans la fixation des granulations hétérogènes véhiculées dans le sang : aux cellules de Kupffer, et même à tout le système réticulo-endothélial tel qu'il est connu par les théories d'Ep-pinger.

L'épreuve d'élimination pratiquée avec le rose bengale ou des substances analogues, perdrait ainsi une grande partie de son intérêt. Elle ne permettrait pas de discriminer les atteintes des cellules parenchymateuses du foie et les lésions toutes superficielles des cellules de Kupffer, cellules endothéliales des capillaires veineux du foie.

La plupart des auteurs qui ont préconisé des explorations fonctionnelles de la fonction d'élimination des colorants, ou fonction chromagogue, se sont efforcés de répondre à cette question préjudicielle. Les uns se sont prévalus d'arguments anatomo-cliniques, les autres de constatations expérimentales. Nous rappelons brièvement les conclusions des premiers, nous réservant de nous étendre d'une façon détaillée sur les expériences qu'il nous a été donné de contrôler.

Le sang, chargé de colorant, arrive dans les capillaires et les sinusoides du foie, cavités revêtues de cellules très différenciées, que l'on a appelé des « phagocytes fixes ».

La barrière formée par cet endothélium n'est pas continue, il existe des points de contact direct entre le parenchyme hépatique et le sang. Le revêtement sinusoidal est doublé d'espaces lymphatiques interposés entre la chaîne endothéliale composée de cellules de Von Kupffer et la travée hépato-cellulaire. Les cellules parenchymateuses elles-mêmes se coordonnent autour des conduits biliaires, leur axe d'élimination (1). Le colorant doit donc traverser deux barrières différentes avant d'être éliminé avec la bile : barrière endothéliale, cellules de Kupffer, barrière épithéliale, cellules nobles. Il s'agissait de faire la part des éléments endothéliaux et épithéliaux dans le mécanisme de la rétention colorante.

Arguments anatomo-cliniques. — L'absence de parallélisme entre la rétention biliaire et la rétention colorante est-elle suffisante pour permettre d'affirmer que ces deux processus sont imputables à deux barrières différentes? — Les travaux de Noël FIESSINGER et H.-R. OLLIVIER ont montré que si dans les cas d'ictère franc il y a toujours rétention biliaire

(1) WOLF et NEEL. La fonction d'arrêt du foie. *Strasbourg Médical*, 5 février 1926.

et rétention colorante concomitantes, par contre, les fortes rétentions de rose bengale ne s'accompagnent pas toujours d'ictère : par exemple, dans les cirrhoses graves.

Si l'on admet, avec BRULE et avec l'École Américaine que la bile est un pigment pré-formé dans le sang, pigment à l'égard duquel le foie se comporte comme le rein envers l'urée, on doit s'étonner de ce que le foie élimine de façon différente les pigments biliaires et le rose bengale, qui se trouvent tous deux dans la circulation. Encore qu'il s'agisse dans un cas d'un produit de formation biologique, et dans l'autre d'un composé de synthèse artificielle, on ne peut manquer de conclure que l'ictère est le signe de l'atteinte hépatique, la rétention colorante étant attribuée à un simple trouble de l'endothélium vasculaire des cellules de Kupffer.

Noël FIESSINGER base son explication sur l'asynergie de la cellule hépatique dont les fonctions peuvent souvent ne pas être atteintes en bloc : ses recherches avec Henry WALTER l'ont prouvé. La constatation de l'ictère ou celle de la rétention colorante indique l'atteinte de deux fonctions différentes.

D'autre part, il n'y a aucune raison pour que la cellule de Kupffer soit douée pour les colorants synthétiques de l'ordre du rose bengale ou de la phénoltétrachlorephthaléine d'une affinité du même ordre que pour les particules d'une suspension comme l'encre de Chine.

D'autres chercheurs apportent des affirmations plus sérieuses en faveur du rôle des éléments kupffériens. Nous voulons parler des études de MERKLEN, ARNALJEVITCH, WOLF et NEEL qui constatent des taux élevés de phénoltétrachlorephthaléine au cours de l'évolution du cancer hépatique. L'infiltration néoplasique se fait par les capillaires intertrabéculaires en refoulant les cellules de Kupffer. Ces auteurs attribuent à ce processus la rétention colorante très notable. Les taux élevés de colorant seraient la signature d'une déficience kupfférienne. Il suffira de signaler que toutes les observations de WOLF et NEEL se rapportent à des cancéreux ictériques — et l'ictère s'accompagne toujours de rétention colorante — pour retirer à ces déductions une grande partie de leur valeur. Au contraire, FIESSINGER et ses collaborateurs signalent que les néoplasmes sans ictère n'apportent aucun trouble dans la fonction chro-magogue, même lorsque le diagnostic a pu déjà être établi (1).

Des observations personnelles faites à l'École d'Alfort sur des chiens

(1) N. FIESSINGER, H. WALTER et R. CASTERAN. Le rose bengale. *Journal Médical Français*, n° 9, septembre 1927.

atteints d'importantes néoplasies cancéreuses du foie, sans ictère, nous ont donné des taux normaux pour l'élimination du rose bengale.

Arguments expérimentaux. — Pour étudier le rôle joué dans la fonction chromagogue par la cellule de Kupffer, un procédé expérimental inhibe le fonctionnement normal du système réticulo-endothélial et réalise alors l'épreuve colorante. Cette suppression fonctionnelle est effectuée en utilisant les propriétés des cellules de ce groupe, qui se chargent des particules colorantes injectées dans la veine : encre de Chine, trypanobleu. On crée ainsi une sorte de « tatouage » de la cellule endothéliale, qui lui enlève tout rôle physiologique. Il est possible dans ces conditions d'étudier l'influence de la barrière endothéliale — expérimentalement lésée — dans l'élimination du rose bengale. Cet artifice expérimental a reçu le nom de « blocage » du système réticulo-endothélial.

Le blocage dans l'étude des éliminations colorantes. — SAXL et DONATH injectent à l'homme ou au chien une solution de saccharate de fer à 33,3 % et constatent que les substances colorantes s'éliminent plus lentement. WOLF et NEEL (1926) emploient aussi le saccharate de fer à des doses minimales, et constatent tout au contraire une accélération de la fonction chromagogue. MERKLEN, WOLF, ARNOLJEVITCH, voient dans ces faits un argument de plus pour attribuer aux cellules endothéliales une part importante dans la fonction chromagogue.

Noël FIESSINGER, H. R. OLLIVIER et R. CASTERAN, se sont tout d'abord servis du trypanobleu pour étudier l'influence du blocage, et ils ont expérimenté sur le lapin. Le trypanobleu réalisait bien l'imprégnation des cellules endothéliales, mais sa diffusion dans le plasma rendait très difficile l'appréciation de la teneur en rose bengale lors de l'épreuve, et le plasma restait bleu plus d'une semaine après l'injection de trypanobleu. D'autre part, le trypanobleu, comme le bleu pyrrol, ont été révélés comme des poisons caryoclasiques par le Professeur DURTEN (de Bruxelles). Ils ne réalisent pas seulement le blocage des cellules endothéliales, ils atteignent celles-ci, et même les cellules hépatiques dans leur vitalité. Tout au contraire, l'encre de Chine ne présente pas ces fâcheux inconvénients. A la suite de l'injection d'encre de Chine dans la veine, Noël FIESSINGER et ses collaborateurs constatent toujours une déficience, d'ailleurs inconstante et passagère.

L'élimination du rose bengale redevient normale bien avant que l'examen histologique indique la libération de la cellule étoilée. Un animal ainsi bloqué reçoit des injections d'extrait splénique : la chute du mode rétentionnel est impressionnante « comme si l'extrait de rate

avait la propriété de débloquent fonctionnellement quand le blocage histologique existe encore ». — Ces expérimentateurs observent que si après un certain temps — une dizaine de jours — on répète le blocage sur un animal déjà bloqué antérieurement, l'intégrité de la fonction chromagogue n'est en général pas atteinte. « Il semble s'être produit entre temps une correction fonctionnelle, et la cellule hépatique se passe de la cellule de Kupffer » pour éliminer le rose bengale.

Expériences personnelles. — Sur les conseils du Professeur Noël FIESINGER, nous avons repris ses expériences de blocage et d'exploration chromagogue. Cette expérimentation a été menée sur le chien.

Le blocage. — Dans une première série d'essais, nous cherchons à réaliser le blocage du système réticulo endothélial suivant la technique de DRINKER et SHAW par des injections de trypano bleu. Dans ces conditions, la diffusion du colorant dans le plasma rend très difficile — comme l'ont vu Noël FIESSINGER et ses collaborateurs — la recherche du taux rétentionnel du rose bengale. Dans la suite des expériences, les injections d'encre de Chine ont été systématiquement employées, à la dose de 1 centimètre cube d'encre de Chine diluée au tiers, par kilogramme de poids vif.

EXPÉRIENCE B 1. — Chien fox, 3 ans, poids 9 kilogrammes.

Le sujet reçoit aussitôt 10 centimètres cubes d'encre de Chine diluée au tiers (injection intra-veineuse).

Le 6 octobre à 17 heures, le taux rétentionnel est monté à 8.

Le 7 octobre, nouvelle injection de 10 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 8 octobre, taux rétentionnel : 8.

Le 10 — — — 6,6.

Le 12 — — — 6,2.

Le 23 — — — 2,6.

Le 24 octobre, nous injectons de nouveau 10 centimètres cubes d'encre de Chine au tiers.

Le 25 octobre, taux rétentionnel : 3,8.

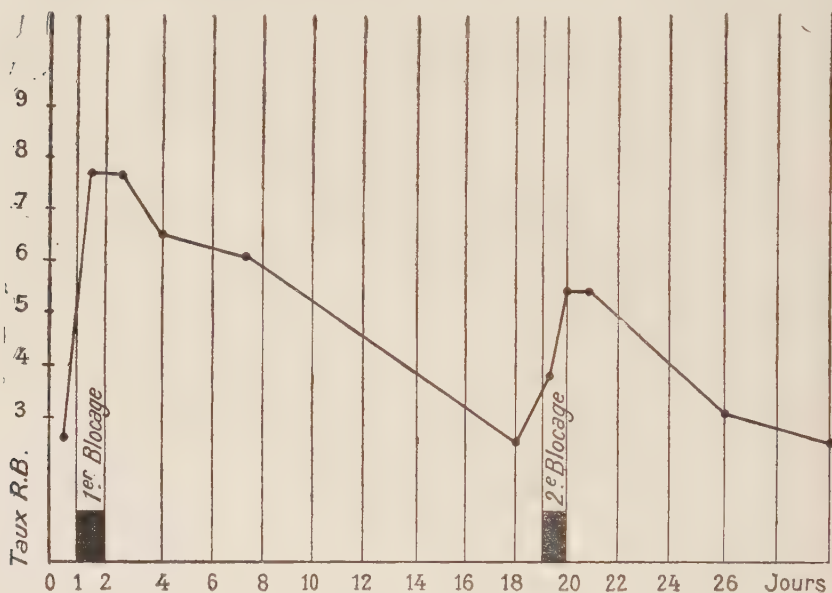
Le 25 octobre, 10 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 26 — — — 5,2.

Le 29 — — — 3,5.

Le 1^{er} novembre, taux rétentionnel : 2,6.

Nous avons traduit par cette courbe l'évolution de la fonction chromagogue au cours de l'expérience.



Cette expérience montre de façon saisissante :

1^o Que la déficience de la fonction chromagogue est passagère (elle a disparu moins de quinze jours après le premier blocage).

2^o Que cette déficience de la fonction chromagogue créée par un premier blocage ne se reproduit pas dans toute son ampleur après un deuxième blocage (après le deuxième blocage, le taux rétentionnel ne dépasse pas 5,2 et redescend en moins de huit jours à sa valeur primitive).

Les résultats rejoignent les constatations de Noël FIESSINGER et de ses collaborateurs : influence passagère et inconstante du blocage sur la fonction chromagogue. Suppléance compensatrice de la cellule hépatique comme le montre l'insuccès de notre deuxième blocage. Dans la plupart des cas, nous avons observé des phénomènes semblables, cependant certains sujets n'ont pas présenté de déficience chromagogue après les injections d'encre de Chine.

EXPÉRIENCE N^o 45. — Chien fox, 6 kilogrammes.

Le 20 avril, taux rétentionnel : 4.

Le 21 avril, 6 centimètres cubes d'encre de Chine au tiers.

Le 23 avril, 6 centimètres cubes d'encre de Chine au tiers.

Le 25 avril, taux rétionnel : 4.

Le 2 mai, taux rétionnel : 4.

Tout au contraire, nous avons observé des déficiences chromagogues beaucoup plus marquées que dans l'expérience B1, sans avoir jamais été plus durables.

Dans l'expérience n° 26, le taux rétionnel est monté à 11.

Nous avons vu le sujet n° 30 présenter, après le blocage, une rétention de rose bengale de 13 milligr. 7.

Ces dernières observations soulignent le caractère irrégulier et passager de la déficience chromagogue déterminée par le blocage (1).

Blocage et intoxications. — Nous avons pensé qu'en accompagnant le blocage d'une atteinte expérimentale de la cellule hépatique, il était possible de supprimer toute élimination de rose et d'atteindre des taux comparables à ceux obtenus par l'occlusion des voies biliaires : l'action incomplète du blocage étant complétée par les effets plus durables et plus nets de la dégénérescence expérimentale.

Dans une première série d'expériences, nous avons intoxiqué par le phosphore des chiens en pleine déficience chromagogue due au blocage. La rétention colorante, sans se montrer aussi importante que nous l'escomptions, a été notablement prolongée.

EXPÉRIENCE N° 26. — Chien de Terre-Neuve, 25 kilogrammes.

Le 4 janvier, taux chromagogue : 3,3.

Le 4 janvier, injection de 18 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 6 janvier, taux chromagogue : 8.

Le 6 janvier, injection de 18 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 7 janvier, taux chromagogue : 11.

Le 8 janvier, 15 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 9 janvier, 15 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 10 janvier, taux chromagogue : 9,6.

(Malgré la grande quantité d'encre de Chine injectée, le taux rétionnel n'est pas très élevé).

Le 10 janvier, nous injectons 40 centimètres cubes d'huile phosphorée à 1 %.

Le 11 janvier, 30 centimètres cubes d'huile phosphorée.

Le taux chromagogue est 11.

L'animal meurt le 16, en pleine insuffisance hépatique : le taux chromagogue est 13; les sels et les pigments de la bile sont présents dans les urines; les muqueuses externes sont subictériques. Le foie congestionné montre à l'examen microscopique une dégénérescence granulo-graisseuse assez avancée.

(1) Il est intéressant de rapprocher ces taux rétionnels de ceux, beaucoup plus élevés, observés après la ligature du cholédoque 15,6; 28; 21. (N. FIESSINGER OLIVIER, CASTERAN, chez le lapin) — 15 pour notre part et chez le chien.

De plus, les cellules de Kupffer sont chargées de granulations d'encre de Chine qui font défaut dans les cellules nobles.

Nous avons essayé, sans résultats très nets, de « bloquer » des chiens intoxiqués au préalable par le phosphore. Il n'a pas été possible d'obtenir aucune élévation du taux chromagogue assez fort dû à l'atteinte du foie par le phosphore.

Des constatations beaucoup plus intéressantes ont été faites en soumettant des chiens « bloqués » à des doses considérables d'un novarsenobenzène. Deux observations sont particulièrement suggestives :

OBS. N° 45. — Chien fox, 6 kilogrammes, 3 ans.

Le 22 avril, injection de 3 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 23 avril, injection de 3 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 24 avril, le taux rétionnel est de 4.

Le 25 avril, injection de 0 gr. 50 de novarsenobenzol Billon (8 centigr. par kilogramme).

Le 2 mai, le taux rétionnel est de 4.

L'état général n'a pas été troublé.

Notons que ce sujet, qui n'a pas présenté de déficience chromagogue après blocage, n'a pas été intoxiqué par la très forte dose de novarsenobenzol qu'il a reçue.

Non plus que le blocage, le composé arsénical n'a pas modifié la fonction chromagogue.

OBS. N° 46. — Chien berger de Brie, 3 ans, 25 kilogrammes.

Le 24 avril, le taux rétionnel est de 3,2.

Le 24 avril, injection de 7 centimètres cubes d'encre.

Le 25 avril, 7 centimètres cubes d'encre de Chine.

Le 27 avril, taux chromagogue : 8,3.

Le 27 avril, injection de 2 gr. 10 de novarsenobenzol Billon (8 centigrammes par kilogramme).

L'animal meurt le 28, dans l'insuffisance hépatique.

A l'autopsie, le foie présente des îlots de nécrose, il est très friable. En de nombreux endroits la capsule est déchirée. Il y a des signes très nets de cholestyite aiguë. L'examen histologique montre le bouleversement et la destruction de travées enières de cellules. Les granulations d'encre de Chine se trouvent dans les seules cellules endothéliales. Sans nous étendre davantage sur le rôle des cellules de Kupffer dans la fonction anti-toxique du foie — que ces expériences permettent d'envisager — bornons-nous à remarquer :

1° Qu'un chien n'ayant pas présenté de déficience chromagogue après blocage n'a pas été touché dans sa fonction d'élimination des colorants par l'injection d'une dose massive de novarsenobenzol.

2° Que chez un chien dont l'élimination chromagogue avait été altérée par le blocage l'injection du composé amino-arsénoïque a aggravé la rétention colorante. Le foie a été touché à mort par le médicament.

Nos expériences sont encore trop peu nombreuses pour en tirer des conclusions absolues, il nous faudra les poursuivre pour connaître les rôles respectifs de la cellule de Kupffer et de la cellule parenchymateuse

dans l'élimination des colorants par le foie, et dans la résistance de cet organe aux substances toxiques.

LE BLOCAGE DU SYSTÈME RÉTICULO ENDOTHELIAL ET L'INJECTION D'UN EXTRAIT SPLÉNIQUE. — Noël FIESSINGER, H. R. OLLIVIER et R. CASTELAN, au cours de leurs recherches sur le rôle de la rate dans la fonction chromagoue du foie, ont réalisé l'expérience suivante :

A deux lapins bloqués par l'encre de Chine, ils injectent un extrait préparé par le broyage d'une rate de lapin. Ils assistent alors à la chute très rapide du mode rétentionnel au rose bengale, comme si l'extrait splénique avait la propriété de débloquer fonctionnellement quand le blocage histologique existe encore. Nous avons eu l'occasion de provoquer le même phénomène chez le chien.

EXPÉRIENCE N° 39. — Chien adulte, poids 25 kilogrammes.

Le 21 mars, le taux chromagoue, recherché avec le rose bengale, est : 3,3.

Le 21 mars, à 15 heures, injection de 8 centimètres cubes d'encre de Chine.

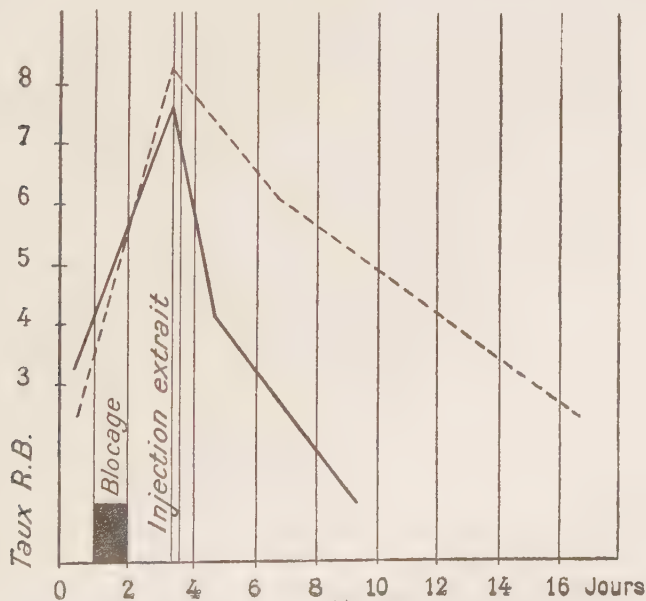
Le 22 mars, à 18 heures, 8 centimètres cubes d'encre de Chine.

Nous préparons un extrait en broyant la rate d'un chien dans 60 centimètres cubes de sérum physiologique. Le tout est mis à macérer pendant vingt-quatre heures à la glacière, la macération est alors filtrée grossièrement.

Le 24 mars, nous injectons 10 centimètres cubes du filtrat dans la veine, et 50 centimètres cubes sous la peau.

Le 25 mars, le taux rétentionnel n'est plus que : 3,7. (Taux initial : 3,3).

Le 30 mars, taux du rose bengale : 1,7.



Nous avons rapproché, traduites par deux courbes, l'évolution du mode rétentionnel chez notre sujet B (blocage type), et chez le sujet n° 39.

1° Le retard à l'élimination du rose bengale est grandement abrégé par l'injection ultérieure d'extrait splénique.

2° Dans notre expérience, le taux rétentionnel fut abaissé au-dessous du taux initial avant le blocage. Ce qui semblerait correspondre à une exaltation de la fonction chromagogue par l'extrait de rate.

Ces expériences, qui semblent établir l'influence de la rate — d'une hormone splénique — sur la fonction chromagogue ne peuvent être interprétées avec fruit qu'après avoir étudié l'élimination du rose bengale chez des animaux splénectomisés.

INFLUENCE DE LA SPLÉNECTOMIE SUR LA FONCTION CHROMAGOGUE DU FOIE. — Noël FIESSINGER, H. R. OLIVIER et R. CASTERAN, ont enlevé la rate à des lapins et à des chiens, ils ont constaté une déficience « inconstante et passagère », de la fonction chromagogue. Nous avons obtenu les mêmes résultats.

EXPÉRIENCE N° 36. — Chienne berger allemand adulte, 15 kilogrammes. Le 15 mars, le taux rétentionnel est : 4,5.

Le 27 mars, la splénectomie est effectuée sans anesthésie à la chlorosane R. A. L. (1 gr. 5).

Le 28 mars, le taux chromagogue est : 8,6.

Le 30 mars, l'élimination du rose est normale : 4, 4.

L'altération de la fonction chromagogue due à la splénectomie n'est pas très marquée et transitoire. Ces faits rappellent ceux que l'on observe au cours du blocage.

Noël FIESSINGER et ses collaborateurs injectent des extraits spléniques à des animaux splénectomisés, et constatent des phénomènes comparables — avec moins de netteté pourtant — à ceux que provoquent de telles injections chez des sujets bloqués par l'encre de Chine.

INFLUENCE DU BLOCAGE APRÈS ABLATION DE LA RATE. — Les mêmes auteurs enlèvent la rate à un lapin, ils attendent que la déficience chromagogue ait disparu, puis ils réalisent le blocage du système réticulo-endothélial, ils constatent qu'il ne se produit aucun nouveau retard à l'élimination du rose bengale.

LAPIN N° 25. — Taux rétentionnel le 1^{er} avril : 4,02.

Splénectomie le 9 avril.

Taux rétentionnel le 13 avril : 6,8.

— le 30 — : 4,8.

— le 14 mai : 4,8.

Blocage les 14-19 mai.

Taux rétentionnel le 21 mai : 4,8.

Résultat d'ailleurs difficile à reproduire de façon constante. Un splénectomisé, sans déficience chromagogue peut présenter après blocage un retard passager à l'élimination du rose bengale.

LAPIN N° 26. — Taux rétionnel le 12 avril : 6,3.
Splénectomie le 3 mai.
Taux rétionnel le 11 mai : 3,04.
Blocage le 17-19 mai.
Taux rétionnel le 21 mai : 13,2.

Ces expériences de Noël FIESSINGER et de ses collaborateurs montrent les conséquences très incertaines du blocage après la splénectomie.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX. — Noël FIESSINGER a montré que l'agent anesthésique — l'éther dans ses expériences — ne pouvait être mis en cause dans le déterminisme de cette rétention de rose bengale; la chloralosane qui nous a servi dans nos splénectomies, n'est pas capable — ainsi que nous nous en sommes assuré — de léser le foie et de réaliser la déficience chromagogue qui suit l'ablation de la rate.

Le trouble passager de la fonction chromagogue doit donc être attribué à la suppression de la rate. Nous avons vu que ce trouble était rapidement corrigé par les injections d'extrait splénique. La rate aurait ainsi la propriété de sécréter une hormone capable d'activer la fonction chromagogue. C'est dans le même esprit que KRUMBHAAR explique l'anémie consécutive à la splénectomie, il suppose l'existence d'une hormone splénique qui agirait sur les éléments hématopoïétiques de la moelle. Si cet excitant vient à faire défaut, on assiste bientôt à l'établissement d'un nouvel équilibre.

C'est à une suppléance fonctionnelle du même ordre que l'on peut attribuer le retour de l'élimination du rose bengale au mode habituel. Un phénomène comparable se produit après la splénectomie pour la fonction plaquetolytique de la rate.

On peut penser que le processus de la compensation observé après le blocage n'a pas la même origine : peut-être s'agit-il d'une reprise d'indépendance du système kupfférien.

Noël FIESSINGER a pu appuyer sa conception d'une hormone splénique exerçant son influence sur l'élimination du rose bengale par le foie en constatant qu'il n'existait pas de différence histologique notable entre les foies qui retenaient le rose et ceux qui ne le retenaient pas après splénectomie.

L'ablation de la rate produit un trouble fonctionnel sans créer de

lésions spéciales du parenchyme hépatique : c'est, d'ailleurs, une des causes du caractère inconstant et fugace du trouble provoqué par la splénectomie, comparaison entre les conséquences du blocage *et celles de la splénectomie sur l'élimination du rose bengale*.

En apparence, le seul résultat commun au blocage et à la splénectomie est d'introduire un trouble fugace dans la fonction d'élimination des colorants.

Dans le blocage, on réalise une surcharge hétérogène des cellules de Kupffer. Cette surcharge retarde l'élimination du rose, sans empêcher néanmoins une fuite importante par les voies biliaires.

Dans la splénectomie, on provoque ce même retard de l'éliminant en supprimant à la cellule de Kupffer son excitant normal d'origine splénique. L'influence exercée sur la fonction chromagogue par l'injection d'extrait de rate est de nature à prouver l'existence de cette hormone splénique. Il en est de même du caractère inconstant et passager des troubles provoqués par ces artifices expérimentaux.

Après les expériences de Noël FIESSINGER, H. R. OLIVIER, R. CASTERAN, et les nôtres, il est difficile de soutenir que le rose bengale explore l'état de la cellule endothéliale.

Un des caractères des lésions expérimentales ou spontanées de la cellule hépatique est de troubler l'élimination chromagogue d'une manière profonde, durable, régulière — nous avons eu déjà l'occasion d'attirer l'attention sur ces caractères. L'expérimentation sur le couple endothélial surprend, au contraire, par l'irrégularité de ses résultats.

La fonction hépatique d'élimination des colorants ou fonction chromagogue est l'œuvre d'un complexe : le couple endothélial spléno-hépatique qui fixe le colorant : acte chromapexique. La cellule hépatique qui élimine l'indicateur : acte chromagogue. La fixation du colorant est le rôle de la cellule du revêtement endothélial; une hormone d'origine splénique tient sous sa dépendance le fonctionnement normal de la cellule de Kupffer et réunit ainsi les éléments hépatique et splénique du « couple endothélial ». La cellule noble du parenchyme hépatique assure l'évacuation du colorant par les voies biliaires.

C'est de la perfection de ce dernier acte que dépend au plus haut point la valeur du taux rétentionnel.

Les faits anatomo-cliniques, les expériences, tendent à retirer beaucoup de l'importance que les Américains et les Allemands ont attachée au fonctionnement du système réticulo-endothélial. Cet ensemble de cellules est considéré de plus en plus comme un groupement mésoder-

mique assez peu homogène, si l'on met à part le couple spléno-hépatique (1).

Et nous concluons en répétant : le rose bengale explore la cellule hépatique et traduit par son élimination plus ou moins rapide les défaillances du viscère hépatique.

(1) Noël FIESSINGER, H. R. OLIVIER, R. CASTERAN. Le rôle du couple endothélial dans la fonction chromagogue du foie. *Presse Médicale*, 10 septembre 1927.

L'ÉPREUVE DU ROSE BENGALÉ APPLIQUÉE A LA CLINIQUE CANINE

Nos recherches expérimentales nous ont convaincu qu'une rétention anormale du rose bengalé injecté est la signature d'une insuffisance fonctionnelle du foie, et, fait important, le trouble d'aucun autre organe n'a d'influence notable sur l'élimination de ce test. La technique de cette exploration hépatique est simple, sa réalisation ne présente aucune difficulté sérieuse.

Sous la précieuse et bienveillante direction de notre Maître, le Professeur ROBIN, nous avons appliqué ce procédé de diagnostic à des chiens présentés à la consultation de médecine de l'École Vétérinaire d'Alfort. Nous avons choisi les sujets parmi ceux qui étaient atteints d'affections hépatiques bien caractérisées. Nous avons étendu notre étude à des animaux affectés de maladies infectieuses susceptibles de provoquer des lésions secondaires du viscère hépatique.

Dans tous les cas nous avons pu confirmer les résultats que l'expérimentation et la pratique de la méthode chez l'homme nous laissaient attendre. L'épreuve du foie par le rose bengalé s'est révélée précieuse pour le clinicien, tant pour l'aider à poser son diagnostic que pour assurer son pronostic.

L'ÉPREUVE DU ROSE BENGALÉ DANS L'ICTÈRE INFECTIEUX AIGU

Nous possédons une dizaine d'observations concernant des cas d'ictère infectieux aigu, les résultats obtenus — avec des taux égaux ou supérieurs à 10 — sont très nets; citons deux relations typiques :

OBS. N° 31. — Une chienne Braque, adulte, est présentée à la consultation de médecine. L'attention du propriétaire a été attirée par l'état de prostration, l'inappétence, la coloration foncée des urines. Depuis la veille, l'animal émet une diarrhée sanglante. L'examen clinique révèle l'ictère au niveau des muqueuses externes, le foie n'est pas perceptible, la température n'est que de 36°4. L'analyse des urines y décèle des pigments biliaires en abondance, mais

la réaction de Hay reste négative. L'épreuve du rose bengale pratiquée suivant la technique habituelle provoque une rétention de 12 milligr. 5 après quinze minutes.

L'animal, hospitalisé à l'École, meurt trente-six heures après son admission. A l'autopsie, le foie se montre hypertrophié, décoloré et friable. Le canal cholédoque est resté perméable.

Il existe une congestion diffuse des autres viscères.

L'examen histologique indique, avec une congestion diffuse, la surcharge pigmentaire. On découvre des îlots déjà confluent de tuméfaction trouble, une dégénérescence graisseuse périportale est déjà amorcée.

Les autres épreuves effectuées sur des chiens ictériques ont toutes indiqué des taux rétentionnels élevés. Il semble donc que chez le chien, comme chez l'homme, il est sans intérêt de pratiquer l'épreuve s'il y a ictère. C'est la conclusion de tous les travaux de Noël FIESSINGER et de ses collaborateurs, et ce sera la nôtre. L'ictère est l'indice d'une fissure tubulaire qui laissera passer aussi bien le rose bengale que les pigments biliaires. L'épreuve donnera dans ce cas des taux régulièrement élevés, dont l'importance relative ne permettra même pas d'avoir une idée sur l'importance de la lésion hépatique.

Il n'en est pas de même si les épreuves par le rose bengale sont pratiquées en série. Dans ce cas, il est possible, par l'élévation relative des taux rétentionnels, de suivre l'évolution de l'impotence fonctionnelle du foie. L'acheminement du malade vers la guérison se traduit par la tendance des taux rétentionnels, recherchés à quelques jours d'intervalle, à revenir vers la normale.

OBS. N° 32. — Un chien fox, 6 ans, 12 kilogrammes, est amené à la consultation le 25 janvier. Il présente les signes typiques de l'ictère infectieux aigu. Son taux chromogogue est : 11, 5. Sous l'influence de traitements hygiénique et médical rationnels, la maladie évolue vers la guérison : le 6 février, le taux rétentionnel est tombé à 6,7. Le 25 février, l'animal ne présente plus que quelques pétéchies sur la muqueuse buccale encore très nettement colorée en jaune. Les selles ont repris leur aspect normal. L'état général est excellent. Le taux chromogogue est : 3,5 (normal). Il est à remarquer que le plasma est encore fortement chargé de bilirubine. L'urine contient toujours des pigments en abondance, mais pas de sels. Les téguments restent bien teintés. C'est la phase post-hépatique de l'ictère (FIESSINGER et WALTER) qui débute. Il y a décalage entre la rétention biliaire et la rétention du rose bengale — cette dernière seule rendant compte de l'amélioration de l'état général. La bilirubine est fixée par les tissus tout au cours de la maladie, et s'élimine par toutes les voies. Le rose bengale n'est fixé nulle part, il s'élimine par les seules voies hépato-biliaires dont l'étanchéité et la perméabilité sont de nouveau normales.

Le rose bengale est un colorant de traversée, la bilirubine un colorant d'imprégnation.

L'ÉPREUVE DU ROSE BENGAL AU COURS DE L'ÉVOLUTION
DES TUMEURS HÉPATIQUES CHEZ LE CHIEN

Les tumeurs du foie sont très fréquentes chez toutes les espèces animales, et en particulier chez le chien. Elles sont rarement primitives, et sont surtout des épithéliomes ou des sarcomes. Les symptômes de ces tumeurs sont peu caractéristiques, du moins au début (dans les périodes plus avancées de l'affection, la cachexie attire par dessus tout l'attention. La percussion et la palpation de la région rétrohypocondrale droite peuvent donner des renseignements intéressants. Le foie peut ainsi apparaître hypertrophié en masse, ou donner l'impression d'être mamelonné (cancer nodulaire). Nous avons eu l'occasion d'appliquer à quatre chiens atteints de cancer hépatique la méthode d'exploration de FIESSINGER et WALTER. Qu'il soit dit tout de suite que, pas plus que chez l'homme, le néoplasme du foie *sans ictère* ne s'accompagne de rétention notable pour le rose bengale.

OBS. 30. — Chien mâle, berger allemand, 3 ans.

L'animal est amené à la consultation du Professeur ROBIN, en raison de son amaigrissement rapide. Depuis une huitaine de jours, il présente en outre des signes d'une gastro-entérite. La palpation du flanc droit révèle un flanc dur, hypertrophié, avec quelques nodosités. L'épreuve du rose bengale indique une rétention de 3,5.

Dans les trois autres, l'exploration chromagogue a donné des taux rétentionnels variant entre 3 et 5. L'épreuve était pratiquée à un moment que le diagnostic clinique avait pu être établi depuis plusieurs semaines.

Nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion d'examiner des sujets atteints de néoplasmes très étendus, et c'est une notion classique, due à Noël FIESSINGER et aux auteurs américains, qu'il est difficile d'affirmer par les épreuves colorantes une localisation néoplasique dans le parenchyme hépatique. Ce fait est en accord avec les résultats de l'expérimentation. Seule l'ablation d'une grande partie du viscère hépatique provoque une rétention anormale du rose bengale. Tout au contraire, dans les néoplasies du foie avec ictère — qui correspondent presque toutes à des ictères par obstruction — on observe des taux rétentionnels élevés. Il ne nous a pas été donné d'observer de pareils cas chez le chien.

L'ÉPREUVE DU ROSE BENGAL CHEZ LE CHIEN ATTEINT DE CIRRHOSE

Chez les animaux, et le chien en particulier, les agents cirrhogènes sont moins nombreux que chez l'homme. La symptomatologie de ces scléroses hépatiques est mal connue, assez silencieuse, et la cirrhose hépatique, qui n'est pourtant pas rare chez le chien et chez le chat, constitue plutôt une trouvaille d'autopsie. Parmi les infections, la tuberculose est le plus souvent en cause; les petits animaux ne sont guère soumis à des intoxications cirrhogènes; cependant CADÉAC a observé une chienne atteinte de cirrhose alcoolique. Nous verrons plus loin que, chez le chien tuberculeux, l'ascite ne traduit pas, la plupart du temps, l'action de la cirrhose veineuse, mais plutôt l'action directe des toxines sur le réseau vasculaire du péritoine. L'épreuve du rose bengal nous a permis de dépister une cirrhose biliaire à son début chez un chien dont le foie s'était révélé sain à l'examen clinique.

OBS. N° 49. — Un chien de race indéterminée, âgé de 5 ans, est présenté à la consultation de médecine.

L'attention du propriétaire a été attirée par l'augmentation du volume des membres. L'état général du sujet est excellent. L'examen des membres révèle les lésions de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique. A l'auscultation du cœur, on entend du côté gauche un souffle systolique. L'épreuve de la tuberculine est pratiquée et donne un résultat positif. L'animal soumis à l'injection de 1 milligr. 5 par kilogramme de rose bengal présente une rétention de 6,4.

En présence de l'existence de la tuberculose, le propriétaire demande le sacrifice de l'animal. Celui-ci est abattu par une injection intra-thoracique de strychnine.

En raison de l'absence de tout symptôme clinique pouvant expliquer la rétention anormale du rose bengal, une autopsie minutieuse est pratiquée. Le foie est normal du point de vue macroscopique. Le poumon, sain en apparence, révèle surtout aux extrémités postérieures des lobes de très fines granulations miliaries crétifées. L'aorte est très dure à la palpation. Son diamètre, fortement augmenté, est de 3 cm. 5.

Une incision longitudinale découvre un gros caillot de fibrine long de 7 centimètres. Ce caillot, qui obture presque toute la lumière de l'artère, adhère à la paroi au niveau des valvules sigmoïdes.

Le rein gauche est légèrement « ficelé ». Le rein droit présente dans la zone corticale une réaction nodulaire de la grosseur d'une noisette.

Les ganglions sont tuméfiés et sans réaction spécifique bien nette. La rate est normale. Les os des membres portent les lésions caractéristiques du syndrome de Wirth.

En l'absence de toute altération macroscopique du foie, l'examen histologique vient expliquer la rétention du rose bengal et révéler une atteinte sévère du parenchyme hépatique : la sclérose périportale, due sans doute à

l'infection spécifique, est accompagnée par des îlots de tuméfaction trouble et des traces de dégénérescence grasseuse. Ces lésions minimes de cirrhose seraient restées ignorées du vivant du sujet sans l'exploration par le rose bengale.

On voit combien ce procédé d'exploration est sensible et peut compléter utilement l'interprétation des signes physiques.

LE ROSE BENGAL DANS LA PIROPLASMOSE CANINE

La piroplasmose du chien est une maladie due à la destruction des hématies par *Piroplasma canis*. Fréquente en automne chez les chiens de chasse, elle est toujours consécutive à la piqure d'ixodes infectés. Le chien présente une forte fièvre, il est abattu, et l'on voit apparaître le deuxième ou le troisième jour un ictère intense, avec de l'hémoglobinurie.

Les jours suivants, l'urine reste chargée de bilirubine.

Comme on pouvait le prévoir, l'épreuve du foie par le rose bengale, pratiquée dès l'apparition de l'ictère, indique l'intégrité hépatique : l'ictère est d'origine hémolytique et le foie élimine le rose normalement.

OBS. N° 2. — Un chien berger allemand de 15 kilogrammes est amené dans le service du Professeur ROBIN.

Depuis vingt-quatre heures il refuse toute nourriture.

Il est allé l'avant-veille avec ses maîtres dans une région boisée, et des « tiques » restent nombreuses attachées à sa peau. La température est de 39°5. Les muqueuses sont jaunes, et les propriétaires ont surpris la veille l'émission d'urine « jus de pruneaux ».

L'épreuve du rose indique un taux de 4,6.

L'animal est traité par l'injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de trypano bleu.

Quarante-huit heures après l'administration du médicament, l'état général est plus satisfaisant, la fièvre a disparu (38°2). Les téguments restent colorés en bleu. Le taux chromagogue est 7.

Ce taux élevé indiquait-il l'atteinte secondaire du foie par le parasite, et les déchets de la désintégration globulaire ne traduisaient-ils pas le blocage des cellules endothéliales par le trypano bleu? Pour fixer nos idées, nous avons répété l'exploration chez deux autres sujets.

OBS. N° 9. — Un chien Setter, 19 kilogrammes, 3 ans, est présenté à la consultation du 8 octobre. Il a chassé le 30 septembre et a été piqué par des tiques. Depuis six jours, anorexie complète, amaigrissement rapide, ictère très foncé. Les mictions hémoglobinuriques sont passées imperçues, cependant le propriétaire signale la couleur jaune foncé des urines. L'état général du sujet est très mauvais, il est en hypothermie à 37°1. L'exploration chromagogue nous indique un taux rétionnel de 11. Retard à l'élimination qui traduit une

atteinte secondaire du foie, qui d'ailleurs à l'examen objectif se montre douloureux et hypertrophié.

L'animal meurt le 9 octobre, sans qu'il nous ait été possible de pratiquer l'autopsie.

Nous avons étudié l'élimination du rose bengale chez un chien soigné dès le début de la maladie par l'injection sous-cutanée de 0 gr. 50 de stovarsol. L'épreuve du rose bengale nous a révélé l'atteinte secondaire du foie par le processus morbide.

Les constatations anatomo-pathologiques faites à la salle d'autopsie confirment et expliquent ces résultats.

Chez les chiens morts de piroplasmose, on trouve suivant le stade de l'affection : la congestion active du foie, la tuméfaction trouble avec surcharge pigmentaire aux dernières périodes de la maladie : l'atrophie jaune aiguë.

En ce qui concerne les taux rétentionnels de rose bengale observés au cours de l'infection piroplasmique : ictère par destruction globulaire, que les taux sont normaux au début, puis s'élèvent peu à peu et suivent par leurs indications l'atteinte secondaire de la cellule hépatique et des voies biliaires.

MALADIES SEPTICÉMIQUES CAPABLES DE PROVOQUER DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Il nous a été donné d'examiner de nombreux chiens atteints de « maladie du Jeune Age ».

Voici les conclusions que l'on peut tirer des épreuves que nous avons pratiquées à l'aide du rose bengale.

Dans la période fébrile du début, l'élimination chromagogue est normale, mais très rapidement le foie est lésé : il y a corrélation presque rigoureuse entre l'apparition de la rétention colorante et les premières manifestations de la localisation du virus sur le système nerveux, le tractus gastro-intestinal ou l'arbre broncho-pulmonaire. On sait d'ailleurs que l'ictère peut apparaître au cours de la « maladie ».

Si l'on met à part cette conséquence de l'infection : l'ictère, l'atteinte hépatique se montre plus sévère si l'animal présente des signes de gastro-entérite ; tout au contraire, la rétention chromagogue est la moins marquée si le virus a exercé son action sur le système nerveux seul. Ces résultats n'ont rien d'inattendu.

L'autopsie d'animaux morts de la maladie du jeune âge montre les lésions les plus variées et les plus graves du parenchyme hépatique ou des voies biliaires. Foie infectieux, dégénérescence graisseuse ou amyloïde, plus souvent on rencontre des îlots de dégénérescence granulo-graisseuse. Il peut exister aussi de la cholécystite. Enfin, chez les animaux qui sont morts des complications de la maladie plusieurs semaines après l'infection primitive, on rencontre les différentes sortes de cirrhose associées à la dégénérescence graisseuse.

L'épreuve du rose bengale a été pratiquée sur plusieurs sujets atteints du syndrome typhus ou maladie de Stuttgart, sorte de gastro-entérite toxi-infectieuse, avec atteinte de tout le système vasculaire et tendance aux hémorragies dans les organes les plus divers. La mort survient — pour la plupart des cas — dans les deux ou trois jours qui suivent l'infection dans le coma. LANERY a rapproché cette affection de l'ictère grave de l'homme.

Sans vouloir suivre cet auteur dans une comparaison qui nous semble quelque peu hardie, nous avons pensé que le foie ne pouvait laisser d'être lésé par cette toxémie massive. Les constatations nécropsiques ne laissent d'ailleurs aucun doute à cet égard, et les viscères se sont trouvés dégénérés profondément. Nous avons appliqué l'exploration par le rose bengale à des sujets atteints de typhus, et nous avons constaté que ses indications pouvaient aider grandement à porter un pronostic sur l'issue de la maladie. De nombreux examens nous ont montré que si la gravité de la rétention était toujours de fâcheux augure, tout au contraire un taux rétentionnel normal, même chez un animal présentant des symptômes très accusés, laisse espérer la guérison. Nous ne voulons citer que ces deux observations :

OBS. N° 40. — Un chien berger allemand, âgé de 4 ans, est présenté à la consultation du professeur ROBIN. Depuis quarante-huit heures il refuse toute nourriture, émet une diarrhée sanglante et qui « sent le cadavre ». L'examen de la bouche révèle une stomatite ulcéreuse à odeur infecte. L'abdomen est douloureux. Le foie n'est pas perceptible à la palpation. L'animal est en hypothermie à 36°5. L'épreuve du rose nous indique une rétention de 9,8. La mort se produit le lendemain dans un état comateux. A l'autopsie, le foie est gros, congestionné, décoloré par places. Le parenchyme est friable, il présente de petits foyers hémorragiques sous capsulaires qui se retrouvent dans le parenchyme lui-même. A l'examen histologique, les travées hépatiques apparaissent bouleversées, il y a des îlots très nombreux de dégénérescence granulo-graisseuse.

L'ÉPREUVE DU ROSE BENGAL AU COURS DE L'ASCITE DU CHIEN

En commençant cette étude, nous croyions nous trouver en présence des taux élevés de rétention que Noël FIESSINGER et ses collaborateurs avaient observés chez l'homme, mais dans la plupart des cas l'examen des chiens ascitiques ne nous donne que des taux rétentionnels minimes. C'est que chez le chien l'ascite est dans 99 % des cas d'origine tuberculeuse, et que, d'autre part, le foie est rarement la cause de ces épanchements péritonéaux. L'ascite du type de celle que présente l'homme au cours de la cirrhose de Laënnec est absolument exceptionnelle chez le chien. Il semble que les phénomènes de transsudation soient plutôt sous la dépendance directe des actions toxiques. L'exploration par le rose bengal nous a donné l'occasion de vérifier cette donnée, et de voir que l'ascite n'était pas la conséquence de l'hypertension portale.

OBS. N° 21. — Chien « Bleu d'Auvergne » hospitalisé pour ascite et pleurésie. La réaction à la tuberculine est positive. Le taux de rose bengal est : 1,2 (très faible).

OBS. N° 3. — Chien berger allemand, 5 ans, hospitalisé pour ascite. Réaction à la tuberculine positive. Taux rétentionnel : 2,5.

OBS. N° 6. — Chien bouledogue, 4 ans. Ascite. Déjà ponctionné un mois avant, et soigné au chlorure de calcium.

Réaction à la tuberculine positive. Rose bengal : 3.

Ces trois chiens furent sacrifiés, et à l'autopsie, il nous fut possible de trouver le foie absolument sain.

Dans l'observation suivante, la rétention chromagogue fut au contraire très marquée :

OBS. N° 7. — Un chien berger allemand de 4 ans est hospitalisé pour ascite. Il présente une rétention chromagogue de 13. La réaction à la tuberculine ne permet pas d'imputer l'ascite à l'infection par le bacille de Koch. On trouve des pigments biliaires dans l'urine. Le plasma sanguin est fortement coloré. À l'auscultation, les bruits du cœur sont remplacés par deux souffles plus nets à droite. Ce chien est sacrifié et montre à l'autopsie un gros foie, légèrement sclérosé. L'examen microscopique révèle une cirrhose périportale. On reconnaît aussi quelques figures de dégénérescence graisseuse.

Les résultats de l'exploration des chiens ascitiques par le rose bengal montre tout le parti que l'on peut tirer de cette méthode pour étudier la pathogénie des différentes sortes d'ascite. Suivant qu'il s'agira d'une ascite d'origine tuberculeuse — que nous aurons le devoir de ne pas

soigner — ou d'une ascite d'origine hépatique contre laquelle un traitement pourra être envisagé, les résultats de l'exploration chromagogue seront différents. Mais, répétons-le, c'est une ascite d'origine tuberculeuse que le praticien a le plus souvent à examiner chez le chien.

Nous ne reviendrons pas sur la pratique de l'épreuve dans les incidents post-anesthésiques. Une étude détaillée a été faite à ce sujet au cours du chapitre sur l'expérimentation.

LE ROSE BENGAL DANS CERTAINES AFFECTIONS EXTRA-HÉPATIQUES

Après avoir montré que toute atteinte du foie se traduit chez le chien par une élévation anormale de la rétention du rose bengale, il importait de prouver que la déficience de la fonction chromagogue ne pouvait pas être due au trouble de viscères ou de systèmes organiques autres que le foie. Il semble bien établi que l'on peut conclure sans erreur d'un taux élevé de rose à une lésion hépatique, au surplus, nous avons réuni sous ce chapitre quelques observations qui, par la diversité même des maladies envisagées, montreront toute la valeur de cette affirmation :

OBS. N° 22. — Chien de race indéterminée, 8 ans. Le propriétaire s'est inquiété de l'apparition d'une cataracte bilatérale, apparue en un mois, et de l'amaigrissement rapide de l'animal. L'examen de la région rétro-hypocondrale droite ne montre pas d'hypertrophie anormale du foie. L'urine renferme 2 grammes de sucre p. 1.000. L'animal expulse 2 litres d'urine par jour et es atteint de polydypsie et de polyphagie. Le taux rétionnel au rose bengale est de 1,6. L'animal est sacrifié, et à l'autopsie le foie apparaît sain. Les lésions les plus graves existent dans le pancréas. Les espaces interlobulaires sont augmentés, on voit de la sclérose inter et intralobulaire. Les cellules acineuses sont amincies. Suivant les endroits, les îlots de Langerhans sont étouffés par le tissu conjonctif, ou ont disparu. Les deux reins sont lésés dans leurs tubes contournés, qui ont été touchés par de la nécrose de coagulation.

OBS. N° 33. — Chien berger allemand hospitalisé pour une pleurésie double. La réaction à la tuberculine a été positive. L'examen chromagogue a indiqué un taux de 5. Le chien meurt, et à l'autopsie il nous est possible d'attribuer cette légère rétention à des lésions très limitées du parenchyme hépatique (sclérose notable biveineuse), l'infection a également provoqué la dégénérescence granulo-graisseuse de petits îlots hépatiques).

OBS. N° 48. — Chien Braque, 25 kilogrammes, 6 ans, soigné pour de l'eczéma. Il présente aussi de l'emphysème pulmonaire et de l'hypertrophie du cœur droit. Le taux rétionnel est 1,6. L'examen clinique, aussi bien que l'étude chimique des urines nous ont assuré de la parfaite intégrité du foie.

OBS. N° 50. — Chien berger allemand de 5 ans, atteint de lymphadénie. Taux rétionnel : 2,5. A l'autopsie, le foie est trouvé sain. Il y a hypertrophie de la rate et tuméfaction de tous les ganglions lymphatiques.

OBS. N° 53. — Un chien fox, âgé de 4 ans est présenté à la consultation. Une néphrite aiguë est diagnostiquée. L'élimination du rose bengale est normale, et le taux chromagogue de 3.

Dans cinq autres cas de néphrite chez le chien, dont un cas de néphrite chronique, les taux rétentionnels observés ont été compris entre 2 et 4.

Nous concluerons ce trop bref exposé des applications cliniques du rose bengale en médecine canine en disant que cette méthode très simple est destinée à rendre de grands services au pathologiste, en le renseignant sur la valeur fonctionnelle du foie.

L'exploration par le rose bengale assurera un diagnostic hésitant; elle permettra de porter un pronostic, grâce à elle, le traitement à instituer pourra tenir compte des susceptibilités hépatiques.

La méthode de FIESSINGER et WALTER aidera le chercheur à faire la part qui revient au foie dans des affections encore mal connues, et de rechercher ses réactions secondaires — sources de complications — dans des maladies extra-hépatiques. Nous voulons espérer que d'autres chercheurs viendront compléter l'étude de cette méthode d'exploration hépatique, dans la clinique canine.

CONCLUSIONS

Devant les heureux résultats obtenus en médecine humaine par l'exploration hépatique au moyen du rose bengale (tétra-iodotétrachlore-fluorescéine) nous avons expérimenté cette méthode à l'École d'Alfort, dans le service du Professeur ROBIN, sur une centaine de chiens et au cours d'une année et demie.

La technique préconisée chez l'homme par Noël FIESSINGER et Henry WALTER s'est révélée inapplicable chez le chien pour deux raisons principales : élimination très rapide du colorant par le foie de cet animal, fragilité extrême des hématies. Nous avons été amené à modifier légèrement pour explorer le foie du chien le mode opératoire de FIESSINGER et WALTER. La prise de sang est effectuée quinze minutes après l'injection de 1 milligr. 5 de rose bengale par kilogramme d'animal, au lieu de quarante-cinq minutes d'attente chez l'homme. D'autre part il nous a été possible de nous mettre à l'abri d'hémolyses gênantes en remplaçant la solution d'oxalate de sodium à 2 % employée par FIESSINGER et WALTER, par une solution anti-coagulante de citrate de sodium à 5 %. Il faut éviter les périodes digestives, la prise de sang de 10 centimètres cubes est faite à la veine saphène externe ou à la sous-cutanée de l'avant-bras. Le sang prélevé on injecte le colorant, après l'attente de quinze minutes une deuxième prise de sang de 10 centimètres cubes est effectuée. Après centrifugation on évalue à l'aide d'un colorimètre spécial, comme dans la technique de FIESSINGER et WALTER, la teneur du plasma en rose. A l'aide d'un calcul très simple le taux rétionnel est connu en tenant compte de la présence du culot globulaire et de la dilution apportée par la solution citratée.

Il nous a été possible de provoquer la rétention du rose bengale injecté dans la veine.

1° En opérant l'occlusion expérimentale du canal cholédoque. Dans

ce cas, la rétention maxima est apparue au troisième jour après la ligature expérimentale. Le rein n'a pas établi à lui seul une élimination sensible du rose bengale, à aucun moment de l'expérience.

A l'aide de divers agents hépatotoxiques : phosphore, chloroforme, novarsenobenzol, nous avons réalisé différents stades de lésions de la cellule hépatique et nous avons toujours constaté que la gravité de la rétention traduisait de façon fidèle le degré d'atteinte du parenchyme hépatique.

La fixation de particules inertes par les éléments du système réticulo-endothélial n'a pu réaliser dans aucune de nos expériences une rétention colorante comparable soit en intensité, soit en durée aux rétentions obtenues par l'occlusion des voies biliaires ou les hépatites toxiques. Dans certains cas le blocage n'a fait apparaître aucune rétention et il nous a été possible d'établir que l'injection d'extrait de rate, rendait encore plus éphémère les conséquences du blocage sur la fonction chromagogue du foie.

Ces arguments expérimentaux nous permettent de conclure que sans occlusion des voies biliaires toutes lésions de la cellule hépatique entraînent une rétention de rose bengale injectée dans la veine. Lorsque l'on provoque le blocage des cellules endothéliales la rétention chromagogue n'a ni la constance ni la durée de la rétention d'origine hépato-cellulaire.

Nous avons appliqué la méthode d'exploration par le rose bengale à des chiens atteints d'ictère infectieux aigu, de maladie du jeune âge, du syndrome typhus, de cancer hépatique, ; le rose bengale nous a toujours donné d'utiles renseignements sur l'état du foie au cours de ces affections, tout au contraire on ne constate pas de rétention appréciable du rose bengale lorsque le foie reste sain au cours de la maladie.

Ne manquons pas avec Noël FIESSINGER et Henry WALTER de signaler le peu de valeur pronostique du rose bengale au cours des ictères où l'on constate au moment de la période d'état le parallélisme des rétentions chromagogues et biliaires. Il n'y a aucun intérêt à pratiquer les épreuves au début de ces affections, puisqu'elle indiquera toujours des taux élevés mais d'interprétation impossible.

Féconde en résultats pour le pathologiste ou le vétérinaire consultant la méthode d'exploration hépatique par le rose bengale ne sera pas utilisée par eux seuls. Elle ne rendra pas de moins grands services à l'expérimentateur et au médecin de l'homme lui-même s'il veut faire l'essai chez le chien de substances thérapeutiques susceptibles de léser le foie des malades auxquels elles doivent être administrées.

On peut dire que dans les conditions de la pratique un taux élevé de rose bengale traduit toujours une lésion du foie et qu'un foie sain n'élimine jamais le rose selon un mode anormal.

Vu : le Doyen
H. ROGER

Vu : le Président de la thèse
RATHERY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
THYBAULT

BIBLIOGRAPHIE

I. — DONNÉES GÉNÉRALES SUR L'HISTOLOGIE ET LA PHYSIOLOGIE DU FOIE. SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL.

- ABELOUS et ARGAUD. — Sur diverses modalités vicariantes chez les animaux splénectomisés. *C. R. Ac. des Sc.*, 1927, p. 184, 113.
- ABELOUS. — Modalités vicariantes chez les animaux splénectomisés. *Rev. mal. du foie*, 1927, p. 480.
- BACKMAN, HALTGREEN. — Influence de l'extirpation de la rate sur la teneur du sang en thrombocytes. Analysé in *Rev. mal. du foie*, 1927, p. 186.
- BRUYNOGHE et COLLON. — Le blocage du système réticulo-endothélial dans l'infection récurrente. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, p. 113.
- CARLSON. — Etat actuel de nos connaissances sur la physiologie du foie. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, novembre 1925, t. XXVI, p. 27.
- CHAUFFARD. — Des hépatites d'origine splénique. *Semaine médicale*, 24 mai 1899.
- COLLON. — Elimination du staphylocoque chez des sujets bloqués et normaux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, p. 1075.
- Influence du système réticulo-endothélial sur l'élimination du staphylocoque et la formation des précipitines, *ibidem*, p. 427.
- Influence du blocage sur la formation des agglutinines, *ibidem*, p. 724.
- COSTE. — Effets physiologiques de l'extirpation du foie. *Presse Médicale*, 12 décembre 1923, p. 1041.
- DUHAMEL. — Fixation au niveau du foie des solutions colloïdes introduites par voie veineuse. *C. R. Soc. de Biol.*, 1919, t. LXXXII, p. 724.
- EPPINGER. — Le système réticulo-endothélial. *Wien. Klin. Woch.*, 1922, t. XXXV, n° 15, p. 333.
- The reticulo-endothelial system. *The Journ. of Trop. Med. and Hygiene*, 1^{er} février 1927.
- ELLIOT. — Lectures on pathology, New-York, 1924.
- EPPINGER. — Die hepato-lienalen Erkrankungen. *J. Springer*, Berlin, 1920.
- FIALHO et PACHECO. — Influence du système réticulo-endothélial sur la virulence bactérienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 1562.
- FIESSINGER (N.). — La cellule hépatique particulièrement chez les mammifères et chez l'homme, 367 pages, Masson, 1911.
- FIESSINGER (N.). — La cellule hépatique des mammifères et de l'homme. *R. G. d'histologie*, 1911.
- La fonction chromagogue du foie. Conférence aux *Journées Médicales de Bruxelles*, avril 1928.
- FISSINGER (N.), OLIVIER, LAUR. — Sur le retentissement hépatique de l'auto-lyse du tissu splénique. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, p. 237.

- FIESSINGER (N.), OLIVIER et CASTERAN. — Le rôle de la rate et en particulier du couple endothélial spléno-hépatique dans la fonction chromagogue du foie. *Presse Médicale*, 10 septembre 1927, n° 73, p. 1105.
- FISCHLER (F.). — Physiologie und Pathologie des Lebers. 2^e édit., Springer, Berlin, 1925.
- JIMENEZ DE ASUA, DIOS, ZACCARINI, VEUNH. — Intervention du système réticulo-endothélial dans la tristeza (piroplasmose et anaplasmosse bovines). *C. R. Soc. Biol.* (sect. Buenos-Ayres), 1^{er} septembre 1927, p. 1341.
- KOSTER (H.). — The relation of the réticulo-endothélial system to the blood platelet count. *The Journ. of Exp. Méd.*, t. XLIV, n° 1, 1^{er} juillet 1926, p. 75.
- KRUMBHAAR. — Functions of the spleen. *Physiological review*, t. VI, n° 1, janvier 1926, p. 160.
- KANNEC. — Le rôle des cellules étoilées dans l'ictère. *Klin. Woch.*, 1924, t. III, n° 3, p. 108.
- BRULÉ. — Recherches récentes sur les ictères. Masson, 1924.
- MALL. — Reticulated tissue and its relation to the connective tissue fibrill. *John Hopkin's hospital*. Baltimore, 1896, t. I, p. 171.
- Das reticulate Gewebe und seine bezichungen zu den Bindegewebe-fibrillen. Leipzig, S. Hirzel, 1891.
- METCHNIKOFF. — *Pathologie comparée de l'inflammation*, p. 167.
- MALLORY (F.-B.), AND PARKER (F.). — Reticulum. *The Am. Journal of Pathology*, vol. III, p. 515. (Analysé in *Gazette hebdom. des sciences méd. de Bordeaux*, 13 mai 1928.
- MARIN. — Conséquences des splénectomies. *Minerva medica*, t. VII, n° 19-10.
- MOCSY. — Über das reticulo-endotheliale system. *Deutsche tier. Woch.*, n° 43, 22 octobre 1927.
- NATHAN. — La cellule de Kupffer, ses réactions expérimentales et pathologiques. *Journ. d'Anat. et de physiol.*, 1908, t. XLIV, p. 208.
- OPIC. — Physiologie pathologique du foie en relation avec les intoxications et les infections. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 14 novembre 1925, t. LXXXV, n° 20, p. 1533.
- PANISSET (M.). — Aperçu sur le système réticulo-endothélial. *Revue générale de Médecine vétérinaire*, 15 juillet 1928.
- PEYTON ROUS et OLIVER. — *Journ. expér. Méd.*, novembre 1918, t. XXVIII, p. 629.
- PEYTON ROUS et DRURY. — *Journ. expér. méd.*, 1923, 1924 et 1925.
- PENTECACCIA. — Influence de la rate, du système réticulo-endothélial. *Rev. Mal. foie*, p. 287, an. 1927.
- PITTALUYA (G.). — Die Blockierung des retikulo-endothelialen Stysems bei visceraler Leishmaniose. *Archiv f. Schiffsand Fropenhygiene*, 1927.
- ROSENTHAL (S.-M.). — Mécanisme d'excrétion des teintures, 66^e session of the *Amer. Med. Ass.* Atlantic, City, may 1926.
- ROGER. — Physiologie du foie (Masson, 1924).
- WALTER (Henry). — Indice biliaire plasmatique. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 mars 1926.
- Du rythme fonctionnel du foie. *Thèse Paris*, 1924, Arnette.
- WOLF (M.) et NÉEL (A.). — La fonction d'arrêt du foie. *Strasbourg Médical*, 1926, fasc. 2.
- WERIGO. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894, t. VIII, p. 1.
- WYSSOKOWITCH. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1886, t. I, p. 1.

II. — EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR DES SUBSTANCES COLORANTES, EN PATHOLOGIE HUMAINE ET DANS L'EXPÉRIMENTATION (SAUF L'EXPLORATION PAR LE ROSE BENGAL).

- BULHICH et PAOLUCCI. — Test d'insuffisance hépatique. *Revista medica latino-Americana*, Buenos-Ayres, mai 1926, p. 1279.
- CHAUFFARD et CASTAIGNE. — Valeur sémiologique de l'épreuve du bleu de méthylène chez les hépatiques. *Soc. médicale des hôpitaux*, 22 avril 1898.
- CHAUFFARD. — Pathologie générale et sémiologie du foie. *Traité de pathologie générale* de Bouchard, Paris 1900.
- EINHORN et LAPORTE. — L'indigo carmin comme test de la perméabilité fonctionnelle du foie. *New-York Médical Journal*, 19 septembre 1923.
- FIESSINGER et WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie. Masson, Paris, 1925.
- Les épreuves colorantes comme procédé d'exploration hépatique. *Journ. des praticiens*, XXVI, 1922, n° 20, p. 338.
- FIESSINGER et LONGCHAMP. — La méthode de S. M. Rosenthal pour l'exploration du foie. *Presse Médicale*, 1^{er} juillet 1925.
- GARNIER (M.). — Études de physiologie pathologique. *Presse Médicale*, 4 août 1928, p. 977.
- MOGENA. — L'élimination par la bile des matières colorantes comme épreuve fonctionnelle du foie. *Arch. des mal. de l'app. digestif*, t. XV, janv. 1925, n° 1, p. 35.
- ROSENTHAL. — A new method of testing liver function with phenoltetrachlore, phtaléine. *Bull. of the John Hopkin's hospital*, t. XXXIII, 1923, n° 382, p. 432.
- ROSENTHAL (S.-M.) et WHITE. — Étude de la fonction hépatique. *Journ. of Pharmacology and therapeutics*, 1924, t. XXIV, n° 4, p. 269.
- ROSENTHAL (F.) et FALKENHAUSEN. — Chromodiagnostic des fonctions hépatiques. *Klin. Woch.*, 22 avril 1922, p. 832.
- ROSENTHAL (S. M.). — *J. of Am. med. Ass.*, 4 février 1928.
- ROUILLARD. — Quelques nouveaux procédés d'exploration hépatique. *Presse Médicale*, 21 juillet 1925.
- FADA et NAKASHINA. — Un nouveau colorant azorubin dans l'étude fonctionnelle du foie. *Journal Am. med. Ass.*, 1924, t. LXXXIII, n° 17, p. 1292.
- TILLGREEN, CASERMAN et BLOMSTROM. — Diagnostic par les tests colorants de la valeur fonctionnelle du foie. *Rev. med. chir. mal. foie*, juil. 1926, p. 274.
- WOLF (M.) et NÉEL (A.). — La fonction d'arrêt du foie. *Strasbourg Médical*, an. 1926, fasc. II.

III. — EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR LE ROSE BENGAL, DANS LA PATHOLOGIE HÉPATIQUE DE L'HOMME ET L'EXPÉRIMENTATION.

- DELPRAT, EPSTEIN, KERR. — A new liver function test. *Arch. int. med.*, t. XXXIV, octobre 1924, p. 533.
- DOGNON. — Étude sur la photosensibilisation biologique. *C. R. Soc. Biol.*, 10 décembre 1927.

- EPSTEIN, DELPRAT et KERR. — Le test du R. B. pour l'étude des fonctions hépatiques. *J. of the Am. med. Ass.*, 21 mai 1927.
- FIESSINGER et WALTER. — Technique d'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale. *C. R. Soc. Biol.*, 20 février 1926.
- Le mode de diffusion et d'élimination du R. B. *C. R. Soc. Biol.*, 27 février 1926.
- Le R. B. dans l'exploration fonctionnelle du foie. *Bull. soc. méd. des hôpitaux*, t. IV, n° 12, 26 mars 1926.
- Exploration du foie par le rose bengale. *Rev. mal. foie*, juillet-septembre 1926, n° 3, p. 299.
- L'exploration fonctionnelle du foie au cours des anesthésies. *Bull. et mém. de la Société nouvelle de Chirurgie*, Paris, t. LIV, 8 février 1928.
- L'exploration fonctionnelle du foie avant l'anesthésie chirurgicale. *Journ. de Chirurgie*, t. XXXII, n° 1, juillet 1928.
- FIESSINGER, WALTER et CASTÉRAN. — Le rose bengale. *Journ. méd. français*, septembre 1927, t. XVI, n° 9; p. 357.
- FIESSINGER et CASTÉRAN. — L'épreuve du rose bengale dans la fièvre typhoïde. *C. R. Soc. Biol.*
- FIESSINGER, WALTER et OLIVIER. — Les rétentions colorantes comparées au cours des maladies du foie. *Presse Médicale*, 1927, n° 73, p. 1103.
- FIESSINGER. — La fonction chromagogue en pathologie. *Bruxelles Médical*, 1928, n° 30, p. 972.
- SNAPPER et SPOOR. — Le dosage spectroscopique du rose bengale dans le sang. *Bull. et mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux*, 31 mars 1927, n° 11.
- WILLEMIN (J.). — *Thèse de Paris*, 1927, Arnette édit.
- WOLF (M.) et NÉEL (A.). — La fonction d'arrêt du foie, 1926.

PATHOLOGIE HÉPATIQUE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

- BALL (V.). — *Traité d'anatomie pathologique générale*. Vigot édit., Paris 1924.
- CADIOT (P.-J.). — *Études de pathologie et de clinique. Recherches expérimentales*. Asselin et Houzeau, édit., Paris, 1899.
- CADIOT, LESBOUYRIES et RIES. — *Traité de médecine des animaux domestiques*. Vigot, édit., Paris, 1925.
- BIMES et SÉRES. — Le typhus du chien. *Revue vét.*, 1^{er} septembre 1901, p. 569.
- CAUCHEMEZ. — Formes anormales de piroplasmose canine. *Bull. soc. centrale de méd. vét.*, 1925.
- CUILLÉ et DARRASPEN. — Formes atypiques et formes chroniques de la piroplasmose du chien. *Rev. gén. de Méd. vét.*, 15 août 1927.
- DE KOCK (G.). — A Study of the reticulo-endothelial system of the sheep. 13 th and 14 th report D. V. E. *South Africa*, 1928.
- DE KOCK (G.) et QUINLAN. — Splenectomy in domestical animals and its sequele 11 th and 12 th report D. V. E. *South Africa*, 1926.
- DE KOCK (G.). — A Contribution to the study of the virus of infectious anæmia of equines under south African conditions. 9 th and 10 th report D. V. E. *South Africa*, 1925.
- GABAUDE (A.). — Piroplasmose chronique du chien. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse 1926.

- GRAF. — Preliminary investigations on the Van den Bugh reaction on sera of domestic animals. *South African Journal of Science*, vol. XXIII.
- DURRES. — Diagnostic de la piroplasmose. *Thèse doct. vét.*, Toulouse, 1928.
- GRÉGOIRE (R.). — L'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine chez le chien. *Thèse doct. vét.*, 1928.
- HÉBRANT. — Scorbut, stomatite ulcéreuse. Typhus du chien. *Annales de Médecine vétérinaire*, novembre 1903.
- HYHLIK. — Typhus canum. *Prager Archiv. für Tiermedezin*, 1924.
- HORNBY (E.-E.). — Notes sur la toxicité de l'émétique administré en injections intraveineuses aux bovins avec considération particulière sur l'action du produit sur le foie. *The veterinary record*, 21 janvier 1928, n° 3, vol. VIII, p. 41-45.
- LANÉRY (L.-P.). — Contribution à l'étude des insuffisances hépatiques chez le chien. *Thèse doct. vét.*, Paris 1926.
- LESBOUYRIES et VERRET. — Ictère du chien. *Rec. méd. vét.*, janvier 1925, p. 59.
- LAPORTE. — La gastro-entérite hémorragique du chien. *Thèse doct. vét.*, Toulouse, 1924.
- MOUSSU (R.). — Observation et recherches sur le purpura hémorragique essentiel du chien. *Recueil de Méd. vét. de l'Ecole d'Alfort*, 15 août 1923.
- JALABERT (M.). — Purpura hémorragique essentiel du chien. *Revue vét.*, août 1925.
- PANISSET (L.). — Les piroplasmoses. *Rev. gén. méd. vét.*, 1906.
- PANISSET (L.) et VERGE (J.). — Présence de spirochètes chez les chiens atteints de gastro-entérite hémorragique. *C. R. Ac. des Sciences*, 27 avril 1925, t. CLXXX, p. 1296.
- NATTAN-LARRIER et LAVERAN. — Piroplasmose canine. *Annales Institut Pasteur*, 1913.
- SABLAYROLLES (L.). — Gastro-entérites hémorragiques des carnivores. *Thèse doct. vét.*, Toulouse 1928.
- MARTIN et LASSERRE. — Le trypanbleu dans la piroplasmose du chien. *Rev. vét.*, déc. 1922, p. 751-755.
- TAPERNOUX. — Chlorurie du chien. *Rev. gén. méd. vét.*, 1921.
- VERRET. — Etude d'un ictère infectieux du chien. Ses rapports avec le typhus et le purpura hémorragique essentiel. *Thèse doct. vét.*, Paris, 1926.
- XIROUDAKIS. — Purpura hémorragique du chien. *Thèse doct. vét.*, Paris, 1924.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Intérêt de l'exploration fonctionnelle du foie chez le chien.	9
Les épreuves colorantes employées comme tests du fonctionnement hépatique chez l'homme.	11
L'exploration hépatique par le rose bengale.	13
Composition propriétés physico-chimiques.	14
Action pharmacodynamique.	15
Technique de l'exploration par le rose bengale.	18
L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale chez le chien . .	20
Technique de l'exploration fonctionnelle du foie chez le chien. . .	23
Étude expérimentale de la rétention colorante.	25
L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale chez l'animal sain.	25
L'absence de toxicité du rose bengale.	26
La diffusion du colorant dans l'organisme.	27
Le temps perdu	28
Les voies d'élimination du rose bengale.	29
Rétentions colorantes expérimentales.	30
Intoxications expérimentales susceptibles d'altérer la fonction chromagogue.	32
Le mécanisme intime de l'élimination colorante.	39
L'hépatotropisme. La fonction chromagogue.	39
L'épreuve du rose bengale appliquée à la clinique canine.	52
L'épreuve du rose bengale dans l'ictère infectieux aigu.	52
L'épreuve du rose bengale au cours de l'évolution des tumeurs hépatiques chez le chien.	54
L'épreuve du rose bengale chez le chien atteint de cirrhose.	55
Le rose bengale dans la piroplasmose canine.	56
Maladies septicémiques capables de provoquer de l'insuffi- sance hépatique.	57
L'épreuve du rose bengale au cours de l'ascite du chien.	59
Le rose bengale dans certaines affections extra-hépatiques.	60
CONCLUSIONS	62
BIBLIOGRAPHIE.	65

